

38596.

Beiträge zur Kenntniss
der
Cinchoninresorption.

R. W. G. G. G.

Inaugural-Dissertation

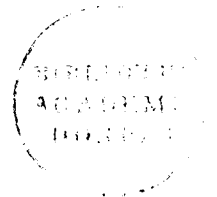
zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung einer Hochverordneten
Medicinischen Facultät der Kaiserl. Universität zu Dorpat
zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Casimir Johannson.



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. Dragendorff. — Prof. Dr. Vogel. — Prof. Dr. Schmiedeberg.

DORPAT, 1870.

Druck von Heinrich Laakmann.

Gedruckt auf Verfügung der medicinischen Facultät.

Dorpat, den 3. October 1870.
(Nr. 181.)

(L.S.)

Prof. Dr. J. v. Holst,
d. Z. Decan der medicin. Facultät.

Nicht Gebrauch, sondern das aufrichtige Gefühl einer tiefen Verpflichtung lässt mich an dieser Stelle Herrn Prof. **Dragendorff** meinen wärmsten Dank aussprechen für die lebenswürdige Bereitwilligkeit, mit der Er keine Mühe und Zeit scheute, um meine Arbeit zu fördern. Ich fühle mich um so mehr zum Dank verpflichtet, als seine Zeit gerade damals anderweitig so sehr in Anspruch genommen war.

L 40026.

Die Medicin hat wohl nur wenige Arzneimittel, die in einem solchen Maasse das Interesse nicht allein der Aerzte, sondern auch der Chemiker in Anspruch nehmen, wie das Chinin. Die ungemein reiche Literatur dieses Alkoloïds ist ein Beweis dafür. Eine Zusammenstellung der meisten (154) Abhandlungen, geben A. und Th. Husemann ¹⁾ in ihrem neuesten Werke: „Die Pflanzenstoffe etc.“ Nur wenige Arzneimittel verdienen dieses Interesse so wie das Chinin. Dafür spricht seine enorm rasche Verbreitung sogleich nach seiner Entdeckung durch Pelletier und Caventou ²⁾ im Jahre 1820. Da der Preis des Chinins namentlich früher ein hoher war, so war es wohl natürlich, dass man sich bald bemühte, Ersatzmittel für dasselbe ausfindig zu machen. Mit dem Vorschlagen derselben war man denn auch nicht sehr zurückhaltend, da schon 1826 — also sechs Jahre nach der Entdeckung des Chinins — van Bergen ³⁾ 132 Ersatzmittel aufzählt. Diese sind jetzt fast sämmtlich der Vergessenheit anheimgefallen, so dass Conzen ⁴⁾ nur

1) Husemann. Die Pflanzenstoffe. Berlin, 1870. Lief. 2, p. 124. u. f.

2) Buchner's Repert. IX, pag. 210.

3) van Bergen. Monographie der Chinarinde. Hamburg, 1826.

4) Conzen. Exper. Unters. über einige Ersatzmittel des Chinins, Inaug.-Dissert. Bonn, 1868, pag. 6.

noch 3: das Bebeerin, Cinchonin und die Pikrinsäure gelten lässt. Dieses ist um so mehr zu bedauern, als mit der fortschreitenden Kenntniss der Wirkung dieses segensreichen Alkaloids es sich zeigte, dass wir oft unverhältnissmässig grössere Dosen als die gewohnten anwenden müssen, um Erfolge zu erzielen ¹⁾, wie dies namentlich von Binz ²⁾ und in der neuesten Zeit noch von Kerner ³⁾ und Thau ⁴⁾ hervorgehoben ist. So befriedigend die Forschungen über das therapeutische Verhalten des Chinins und der Chinaalkaloide waren, so wenig genügten bis vor kurzem die Resultate zur Ermittlung ihrer Resorptionsverhältnisse trotz zahlreicher Arbeiten. Dieses lag eben an den erheblichen Schwierigkeiten, die die Erforschung dieser Frage bietet. Von Quevenne ⁵⁾, Valée ⁶⁾, Landerer ⁷⁾, Diruf ⁸⁾, Diete ⁹⁾ bis auf Schwengers ¹⁰⁾ und Thau ¹¹⁾ herab gelang es keinem, Resultate zu erzielen, gegen die sich nicht mehrfache Einwände erheben liessen.

Da erschien im vorigen Jahre von Kerner ¹²⁾ eine Abhandlung, die sehr sorgfältig und kritisch die verschie-

1) Vergleiche Casper's Viertelsjahrsch. 1862. Bd. 21, pag. 40.

2) Exper. Unt. über d. Wesen d. Chininwirkung. Berlin, 1868, pag. 58 — 61.

3) Pflüger's Archiv. III. Jahrg. II. Heft. pg. 204.

4) Archiv für klin. Medicin V, 5 u. 6, 505. 1869.

5) Journal de Chem. med. 1838. Oct.

6) Buchner Repert. II Reihe, Band 5, pag. 381.

7) Buchners Repert. II Reihe, Band 5, pag. 231 und Band 25, pag. 243.

8) Histor. Untersuch. über die Chinar. Erlangen, 1850.

9) Schmidt's Jahrbücher. Band 23. pag. 4.

10) Der Nachweis des Chinins im Harn. Bonn, 1868. Inaug.-Dissert.

11) Ueber d. zeitlichen Werth der Ausscheidungsgrösse des Chinins. Inaug.-Dissert. Kiel. 1868, und wie 4).

12) Pflüger's Archiv, II. Jahrg. Heft 4, pag. 200.

denen Methoden zur Bestimmung des Chinins und der Chinaalkaloide in den Excreten beleuchtet. In derselben zeigte der Verfasser auch die Fehlerquellen der oben genannten Forscher und schuf eine sichere Grundlage zu weiteren Arbeiten auf diesem Gebiete. Im April dieses Jahres folgte darauf von demselben Verfasser ¹⁾ eine zweite Arbeit, in der er seine frühern Forschungen verwerthet und ein recht genaues Bild von den Resorptionsverhältnissen des Chinins liefert, indem er zugleich den Einfluss dieses Alkaloids auf den Stoffwechsel darthut.

Nachdem wir so das Verhalten des Chinins im und zum Organismus kennen gelernt hatten, musste es nicht ohne Interesse sein zu erfahren, wie die übrigen Chinaalkaloide, namentlich das Cinchonin, sich verhalten. Als mir daher Prof. Dragendorff, den ich um ein Thema zur Inaug.-Dissert. bat, vorschlug, die Resorptionsverhältnisse des Cinchonins zu prüfen: schritt ich um so lieber zu dieser Arbeit, als ich mir sagen musste, dass nicht allein mir dadurch Gelegenheit geboten würde, mich mit der Chemie etwas vertrauter zu machen, sondern dass auch diese Frage nicht ohne jegliches practisches Interesse sei.

1) Pflüger's Archiv. III. Jahrg. II. Heft. pag. 192.

Der Gang, den ich bei meiner Arbeit befolgte, war folgender: Da die Frage, ob das Cinchonin im Harn nachweisbar ist, meines Wissens nur von Seligsohn¹⁾ und zwar mit negativen Resultaten erörtert ist: so musste meine erste Aufgabe sein, Seligsohn's Angaben noch zu prüfen und wo möglich das Cinchonin in den Excreten wenigstens qualitativ nachzuweisen. Dabei liessen sich denn auch Beobachtungen über seine therapeutische und physiologische Wirkung anstellen. Ich musste ferner zu ermitteln suchen, welche Verhältnisse die Resorption des Cinchonins begünstigen oder vermindern, resp. aufheben; dann ob und welche Zersetzungen beim Durchgange durch den Körper das Cinchonin erleidet. Schliesslich blieb noch übrig, festzustellen, ob das Cinchonin einen Einfluss auf den Stoffwechsel, wie er sich in der Zusammensetzung des Harns documentirt, ausübt, und welcher Art dieser Einfluss ist.

Bevor ich zur Mittheilung meiner Versuche schreite, erscheint es mir dienlich, die Methode anzugeben, derer ich mich bedient habe.

Zur Abscheidung des Alkaloids aus den Excreten bediente ich mich der Methode von Dragendorff²⁾. Nachdem die

Fäces gewogen waren, wurden sie mit einer hinreichenden Quantität destillirten Wassers, dem einige Tropfen Schwefelsäure bis zur deutlich sauren Reaction hinzugesetzt waren, angerührt und möglichst fein zertheilt. Dann wurden sie bei 40—50° C. 24 Stunden digerirt, colirt, der Rückstand abermals einige Stunden digerirt, colirt, beide Colaturen vereint, wo nöthig eingeeengt, dann mit dem 3—4-fachen Volumen Alkohol 24 Stunden digerirt filtrirt, der Alkohol abdestillirt und filtrirt, wobei die Retorte mit wenigem Wasser ausgespült wurde. Dieses sauer reagirende Filtrat wurde dann anfangs und in der Erwartung, dass die saure Lösung an Amylalkohol nur wenig Alkaloid abgebe, mit dem dritten Theil seines Volumens Amylalkohol versetzt, $\frac{1}{2}$ Stunde geschüttelt, der Amylalkohol abgehoben und abermals mit Amylalkohol diese Procedur vorgenommen. Die saure, wässrige Lösung wurde dann durch Ammoniak deutlich alkalisch gemacht und mit Chloroform $\frac{1}{2}$ Stunde geschüttelt. Das Chloroform hatte dann das Alkaloid aufgenommen, zugleich aber auch Verunreinigungen aus dem Harn und den Fäces. Daher musste es 2—3 Mal mit Wasser gewaschen und, wo nöthig, 2 Mal filtrirt werden. Die jetzt vollkommen klare Flüssigkeit wurde gewöhnlich auf 3 Uhrgläsern verdunstet, wonach das Alkaloid so rein zurückblieb, dass die betreffenden Reactionen angestellt werden konnten. Beim Harn wurde dieses Verfahren in soweit vereinfacht, als derselbe, nachdem seine Menge, Reaction, specifisches Gewicht bestimmt, auf etwaigen Eiweiss-, Zucker-, Gallenfarbstoffgehalt auch geprüft war, gleich mit Alkohol versetzt wurde ohne vorherige Digestion mit Wasser.

Nach dieser eben angegebenen Methode wurde ein Theil der Versuche ausgeführt. Im weiteren Verlaufe der Arbeit, namentlich bei den Versuchen, das Alkaloid quantitativ durch Chloroformausschüttelung zu bestimmen, zeigte es sich, dass so nur verhältnissmässig geringe Quantitäten gewonnen wurden. Dies führte zur Annahme, dass der Amylalkohol bereits einen

1) Cit. nach A. u. Th. Husemann, a. a. O. II. Lief. pag. 337.

2) Gerichtl.-chem. Ermittl. v. Gift, Petersburg 1868, pg. 221—224.

Theil des Alkaloids aufnehmen. Ein dahin zielender Versuch bestätigte dieselbe, worauf übrigens schon Dragendorff¹⁾ aufmerksam gemacht hat. Es wurden in 30 CC. Harn 0,2 Grm. Cinchonin gelöst und 2 Mal sauer mit Amylalkohol geschüttelt. Nach dem Abdampfen des Amylalkohols ergab die Wägung 0,0550 Grm. Rückstand. Der Harnstoff, der darin mit enthalten war, wurde entfernt, indem das Cinchonin mit Ammoniak gefällt wurde. Die Wägung ergab jetzt 0,0477 Grm. Cinchonin oder 23,8 %²⁾. Das Abscheidungsverfahren wurde dann dahin abgeändert, dass zur sauren Ausschüttelung, statt des Amylalkohols, Benzin genommen wurde, da dieses nach Dragendorff³⁾ Cinchonin aus saurer Lösung nicht aufnimmt. Das theure Chloroform wurde beim Bearbeiten der alkalischen Lösung durch den billigeren Amylalkohol ersetzt, da dieser ebenfalls aus alkalischer Lösung leicht Cinchonin aufnimmt⁴⁾.

Wie gut diese Methode sich zum qualitativen Nachweis des Alkaloids eignete, beweist der Umstand, dass letzteres, wie später auch hervorgehoben werden soll, häufig in den schönsten Krystallen gewonnen wurde.

Gegen diese Methode könnte eingewandt werden, dass normaler Harn, nach derselben behandelt Harnstoff abgebe. Zur Entscheidung der Frage, wie weit dadurch Störungen entstehen, wurde normaler Menschen-, Hunde-, Katzenharn derselben Procedure unterworfen wie der cinchoninhaltige, nur dass er zweimal, nicht einmal mit Chloroform ausgeschüttelt wurde.

Der Erfolg war: Der Menschenharn (200 CC.) ergab einen Rückstand von 0,0042 Grm; dieser in verdünnter Schwefelsäure (1 : 50) gelöst, gab weder mit Jodjodkalium, Kaliumwismuthjodid, noch mit Pikrinsäure eine Reaction.

1) Ermittl. d. Gifte, Petersburg 1868, pg. 223 und Pharmac. Zeitschrift für Russland, Jahrg. VI, pg. 676.

2) Vergleiche auch später.

3) Pharmac. Zeitschr. f. Russland, Jahrg. VI, pg. 676.

4) Ibidem.

80 C. C. Katzenharn gaben einen Rückstand von 0,0065 Grm., der in verdünnter Schwefelsäure gelöst mit obigen Reagentien keine Reaction gab.

90 C.C. Hundeharn lieferten einen Rückstand von 0,0081 Grm. der in verdünnter Schwefelsäure gelöst mit Jodjodkalium und Kaliumwismuthjodid eine Spur von Opalescenz gab, die aber so gering war, dass sie gegenüber jenen Trübungen oder gar Niederschlägen, wie sie nachher angeführt werden, füglich unberücksichtigt bleiben kann. Pikrinsäure gab keine Reaction.

Um später ein annäherndes Urtheil über die gewonnene Menge des Alkaloids zu haben, wurde die Empfindlichkeit der verschiedenen Reagentien gegen Cinchonin geprüft, wobei das Alkaloid in diluirter Schwefelsäure (1 : 50) gelöst, angewendet wurde.

Bei einer Verdünnung von 1 : 500 gaben Platinchlorid einen deutlichen gelben Niederschlag. Palladiumchlorür einen schwachen Niederschlag. Rhodankalium, Chromsaures Kali, gelbes Blutlaugensalz wirkten nicht.

Bei einer Verdünnung von 1 : 1000 gab Palladiumchlorür eine Trübung, Platinchlorid wirkte nicht.

Bei einer Verdünnung von 1 : 10,000 wirkte Sublimat nur sehr schwach noch und

bei 1 : 20,000 nicht mehr. Gerbsäure ergab bei dieser Verdünnung sofort einen sehr reichlichen Niederschlag.

Bei 1 : 40,000 ergab Gerbsäure anfangs keine Reaction nach einer Minute aber eine sehr schwache Reaction um

bei 1 : 50,000 garnicht mehr zu wirken. Marmés Reagens (Jodkadmium-Jodkalium) wirkte bei dieser Verdünnung sofort und stark gab aber

Bei 1 : 100,000 anfangs keine Reaction, dann aber nach ca. 1½ Minuten eine deutliche Trübung.

Mayer's Reagens (Kaliumquecksilberjodid) gab auch noch einen starken Niederschlag. Jodwismuth-Jodkalium und Phosphormolybdänsäure ebenfalls.

Pikrinsäure veranlasst eine deutliche Trübung, die bei Ueberschuss des Reagens schwindet. Goldchlorid giebt eine schwache Trübung, Jodjodkalium einen starken Niederschlag.

1 : 200,000. Pikrinsäure eine sehr schwache Trübung. Goldchlorid eine noch erkennbare Trübung. Mayer's Reagens wirkte nicht mehr. Mayer's Reagens, Phosphormolybdänsäure, Jodwismuth-Jodkalium und Jodjodkalium wirkten sehr deutlich.

1 : 250,000. Goldchlorid wirkte nicht mehr, Pikrinsäure auch nicht.

1 : 400,000. Jodwismuth - Jodkalium, Jodjodkalium, Mayer's Reagens wirkten deutlich, Phosphormolybdänsäure schwächer.

1 : 500,000. Phosphormolybdänsäure giebt nur noch eine Opalescenz. Die anderen Reagentien veranlassen noch eine Trübung.

1 : 600,000. Mayer's Reagens giebt eine Opalescenz. Jodjodkalium wirkte kaum erkennbar, Jodwismuth-Jodkalium kaum mehr.

Hervorheben will ich hier, dass die später anzuführenden Reactionen immer nur mit dem dritten oder vierten Theile des gewonnenen Alkaloids angestellt wurden, da ja der Chloroformauszug auf 3 Uhrgläsern verdampft wurde. Wo im Folgenden vom Lösen in verdünnter Schwefelsäure die Rede sein wird, da ist immer eine Verdünnung von 1 : 50 gemeint. Zu meinen Versuchen habe ich immer das Sulfat des Cinchonins benutzt.

Nachdem so die Grenze der Wirkung für die verschiedenen Reagentien festgestellt worden, gehe ich zu den Experimenten über, die zum qualitativen Nachweis des Cinchonins in den Excreten angestellt wurden.

Versuch I.

5. Mai. Katze, 2310 Grm. Körpergewicht.

10 Uhr Temp. 38,7. P. 120.

12 „ „ 38,6. „ 120.

2¹/₂ „ „ 38,3. „ 120.

Um 2 Uhr erhält die Katze Brod und Milch, so viel sie geniessen will; darauf wird ihr

2³/₄ Uhr 0,25 Grm. Cinchonin sulf. in Lösung (1 : 100) (c. 110 Milligr. auf 1 Kilogr.) durch die Schlundsonde eingeführt.

3 Uhr. Temp. 38,5. P. 126.

3¹/₄ Uhr. Erbrechen. Die Katze ist sehr scheu, unruhig, fährt bei jedem geringen Geräusche zusammen.

4 Uhr. Die Pupillen stark erweitert; wiederholte Schluckbewegungen, wobei ein zäher Schleim aus dem Munde fließt. Beim Herausnehmen aus dem Käfig fährt die Katze mit einem heftigen Schrei zusammen, worauf ein starker convulsivischer Anfall eintritt. Die clonischen Krämpfe schliessen nach c. 50 Secunden ausgeprägt tonisch. Beim Versuche zu gehen zeigen sich die Hinterextremitäten paretisch; als sie dann schliesslich gebraucht werden können, ist der Gang schwankend und unsicher. Temp. 37,6. P. 160. R. unregelmässig, jedenfalls vermehrt (gleich nach dem tetanus ist die Temp. gemessen.)

5¹/₂ Uhr. Temp. 36,8. P. 150 (Temp. 7 Minuten gemessen).

6¹/₄ Uhr. Die Katze steht mit gespreizten Beinen und doch schwankend da. Das häufig sich wiederholende Zittern und convulsivische Zucken steigert sich regelmässig bei jedem Geräusche. Die scheue Aengstlichkeit der Katze lässt sie vor jeder vorüberfliegenden Fliege zusammenfahren. Das convulsivische Zucken steigert sich bei einem erschreckenden Geräusche (Herunterfallen eines Gegenstandes) wieder zu clonischen Krämpfen. Temp. 36,9 P 154 (nach dem tetanus) 7¹/₄ Uhr. Die Katze sitzt apathisch da; bei der Berührung stellt sich ein sehr heftiger Krampfanfall ein, der 55 Secunden dauert. Er beginnt

mit einem Krampf der Nackenmuskeln, so dass der Nacken stark nach hinten gezogen wird. Dann folgt ein Krampf der Rückenmuskeln, wodurch der Körper stark bogenförmig gekrümmt wird, und schliesslich tritt eine Starre der Extremitäten ein, die zu biegen nicht möglich ist. Nachdem dieser ausgesprochene tetanus einige Secunden gedauert hat, treten clonische Krämpfe in solcher Heftigkeit auf, dass die Katze $1\frac{1}{2}$ Fuss hoch von dem Fussboden geschleudert wird. Nach dem Aufhören des Krampfes liegt die Katze $1\frac{1}{2}$ Minuten apathisch da und, als sie dann aufzustehen versucht, gelingt es ihr nicht, da die Hinterextremitäten den Dienst versagen. Dabei findet immer das häufige convulsivische Zucken und Erzitern des ganzen Körpers statt. Die ad maximum erweiterten Pupillen reagiren nicht.

$7\frac{1}{2}$ Uhr. Die convulsivischen Anfälle von mehr weniger Heftigkeit mehren sich; so tritt ein solcher um $7\frac{3}{4}$ Uhr, um $8\frac{1}{4}$ Uhr, um $8\frac{1}{2}$ Uhr ein (50 Sec.).

$8\frac{1}{2}$ Uhr Temp. 36,8. P. mindestens 180 (gleich nach dem tetanus).

Zehn Minuten später 8 Uhr 40 Minuten tritt wieder ein Krampfanfall ein, dauert 45 Secunden und endlich um 8 Uhr 50 Min. einer von 40 Secunden. Diese beiden letzten Anfälle stellen sich bei der Berührung ein. Temp. 36,9. P. 180 (nach dem tetanus).

Da jetzt im Laufe von 45 Minuten kein Anfall mehr eingetreten war, verliess ich für heute die Katze, um sie am andern Morgen (6. Mai) noch sehr deprimirt, ebenso scheu und ängstlich zu finden. — Die Pupillen sind auch noch erweitert, reagiren aber jetzt. Das convulsivische Zucken ist zwar seltener geworden, ohne jedoch aufgehört zu haben. Die vorgesetzte Milch bleibt ebenso, wie die gestern Abend, unberührt. Bei der Berührung stellt sich noch einmal ein Krampfanfall ein; unmittelbar darnach ist Temp. 37,0. P. 160 R. 54 unregelmässig. Bei dem Krampfanfall wird der Harn abgespritzt.

9 Uhr. Temp. 36,9. R. 52. P. 152.

$\frac{3}{4}$ 11 Uhr. Temp. 36,9. P. 54. R. 156.

Der Zustand der Katze derselbe.

1 Uhr. Auf einen Schreck (Zufallen der Thüre) Krampfanfall von 60 Secunden, wobei das Thier wieder umhergeworfen wird; dabei wird der Harn deponirt.

2 Uhr. Temp. 36,9 R. 92 P. 180.

$\frac{1}{2}$ 4 Uhr. Krampfanfall. 20 Grm. feste Fäces.

$\frac{1}{2}$ 5 Uhr. Temp. 37,1. P. 120. R. 120 sehr oberflächlich, höchst unregelmässig.

Von 6 Uhr ab macht sich eine allmächtige Besserung geltend. Die Temperatur steigt rasch, so dass sie um 8 Uhr bereits 38,0 ist. Der Puls wird langsamer, weniger schnellend, sinkt auf 100. Die Respiration wird regelmässiger, fast normal, indem sie jetzt nur 32 zählt. — Die Pupillen sind nur wenig mehr erweitert, und in demselben Masse wie das scheue, ängstliche Wesen sammt den convulsivischen Zuckungen sich verliert, stellt sich auch der Appetit ein. Am Morgen des folgenden Tages (7. Mai) ist der Appetit bereits gut, die Pupillen normal weit und reagiren gut; überhaupt scheint die Katze sich vollständig erholt zu haben.

8 Uhr. Temp. 38,1. P. 105. R. 30.

Zwischen 4 und 5 Uhr werden 50. C. C. Harn und 21 Grm. fester fäces deponirt. Temp. 38,2. P. 102. R. 30.

8 Uhr. Temp. 38,3. P. 102. R. 32.

Dies Wohlbefinden der Katze hält an, so dass man am nächsten Tage (8. Mai) es ihr kaum ansehen kann, wie sehr sie gelitten hat.

9 Uhr. Temp. 38,4. P. 104. R. 22.

50 CC. Harn und 32 Grm. wohlgeformter Fäces. Die vorgesetzte Milch wird mit grossem Appetit verzehrt.

$\frac{1}{2}$ 2 Uhr. Temp. 39,5. P. 120. R. 40. Dünnbreiige Fäces und Harn.

$\frac{3}{4}$ 4 Uhr. Dünnbreiige frisch galliggefärbte Fäces.

$\frac{1}{2}$ 9 Uhr. Flüssige Fäces. Temp. 39,1 P. 120. R. 30.

In der Nacht zum 9. Mai wurden 80 CC. Harn deponirt und um 9 Uhr Morgens 32 Grm. flüssige Fäces. Temp. 38,9 P. 120.

Der Rückstand der Chloroformauszügte in verdünnter Schwefelsäure (1:50) gelöst ergab beim

Harn vom 7. Mai $\frac{4}{5}$ Uhr (50 Stunden nach der Eingabe) unter dem Mikroskope dentritische Gebilde, die sich in schwefelsäurehaltigem Wasser so weit lösen, dass sie mit

Jodjodkalium eine schmutzigbraune Trübung mit Phosphormolybdänsäure einen flockigen Niederschlag geben.

Der Rückstand des zweiten Uhrglases gab mit Kaliumwismuthjodid einen starken ziegelrothen Niederschlag.

Der des dritten Uhrglases mit Platinchlorid anfangs eine gelbliche Trübung, aus der sich dann Flocken ausschieden.

Der Harn von 7. auf 8. Mai (54—66 Std.) gab mit Kaliumwismuthjod. einen starken ziegelrothen, mit Kaliumcadmiumjodid einen weissen, mit Tannin einen weiss-gelblichen Niederschlag.

Der Harn vom 8. auf 9. Mai (78—90 Std.) gab mit Kalwismth., mit Goldchlorid und mit Kaliumquecksilberjodid einen Niederschlag.

Der Harn von 9 Mai $\frac{9}{10}$ Uhr (91 Std.) gab mit Kalwismthjd und Jod noch erkennbare Reactionen.

Die Fäces von $\frac{4}{5}$ Uhr 7. Mai (50 Stunden) gaben mit Kalwismthjd. einen deutlichen nicht starken Niederschlag, mit Kalquecksilbjd. Spuren einer Reaction. Die Masse löst sich in Wasser, dem ein Tropfen der verdünnten SO_3HO (1:50) zugesetzt war, und zeigte dann mit Jod Spuren einer Alkaloidreaction.

Fäces 8. Mai 9 Uhr (67 Std.) Kalwismuthjd. und Jod wirkten nur sehr schwach.

Fäces 8. Mai $\frac{1}{2}$ Uhr (71 Std.) Kalwismthjod. und Jod gaben deutliche Niederschläge.

Fäces 8. Mai $\frac{3}{4}$ Uhr (73 Std.) Kalwismthjd. ergab eine sehr schwache, Jod eine stärkere Trübung; Phosphormolybdänsäure einen schwachen Niederschlag.

Fäces 8. Mai $\frac{1}{2}$ 9 Uhr (79 Std.) Jod wirkte deutlich, Kalwismthjd. spurenhaltig.

Fäces 9. Mai 9 Uhr (91 Std.) Weder Kalwismthjd. noch auch Jod ergaben eine Reaction.

Versuch II.

Dieselbe Katze. 9. Mai.

9 Uhr, Temp. 38,9, P. 120, R. 34.

10 Uhr, Temp. 39,2, P. 120, R. 34.

Bei fortbestehendem Darmkatarrh erhält die Katze Fleisch, soviel sie fressen will und darauf werden 1 Stunde nach der Fütterung 0,15 Grm. Cinchonin sulf. (65 Milligr. auf 1 Kilogr. Körpergewicht) in Lösung durch die Schlundsonde eingeführt.

$11\frac{1}{4}$ Uhr, Temp. 38,1 P. 120.

Bei der Berührung ein convulsiv. Krampfanfall, während dessen der Harn abgespritzt wird.

$\frac{1}{2}$ 1 Uhr. Die Katze frisst ein wenig Fleisch.

4 Uhr. Harn 20 CC., Faec. 18 Grm. flüssig. Temp. 38,1 P. 100.

Das scheue, ängstliche Wesen lässt sie bei jedem stärkern, das Gehörorgan treffendem Eindrücke zusammenfahren; das convulsivische Zucken und der zähe Schleim fehlen auch nicht, dazu die nicht seltenen Schluckbewegungen. Nur die heftigen Krampfanfälle bleiben jetzt aus.

6 Uhr. Temp. 38,5, P. 100.

8 Uhr. Temp. 38,7, P. 108. Die Katze frisst nicht.

10. Mai. $\frac{1}{2}$ 9 Uhr. Temp. 38,3, P. 100.

9 Uhr. 75 CC. saurer Harn. Die Katze frisst nur wenig von dem vorgesetzten Fleische, ist jedenfalls noch etwas deprimirt.

3 Uhr. Temp. 38,3, P. 102.

8 Uhr Abends. Temp. 38,4, P. 100.

11. Mai. 10 Uhr. 30 CC. Harn sr. Temp. 38,3, P. 104.

11 Uhr. Fäces 20 Grm. fest.

$1\frac{1}{2}$ Uhr. Die Katze hat sich jetzt ganz erholt, frisst mit Gier das dargebotene Fleisch; der Gang im Ganzen gut, wenn auch vielleicht einige Schwäche verrathend. Temp. 38,0, P. 106.

9 Uhr. 40 CC. Harn.

12. Mai. 8 Uhr. Temp. 38,9, P. 120. 42 CC. Harn.

12 Uhr. Temp. 39,0, P. 108.

8 Uhr Ab. Temp. 39,1, P. 112. Die Katze, die heute immer mit Appetit das dargebotene Fleisch verzehrt hat, ist wieder ganz munter.

Die Analyse ergab:

Harn 9. Mai 4 Uhr (6 St.). Unter dem Mikroskop zeigten sich dentristische Gebilde. Kalwismuthjd. und Kalqueckslbrjd. deutliche Niederschläge.

Fäces 9. Mai 4 Uhr (6 St.). Kalwismuthjd und Jod zeigten Spuren einer Reaction.

Harn 10. Mai 9 Uhr (23 Std.). Kalwismuthjd. und Kalqueckslbrjd. gaben deutlichen Niederschlag.

Da das Aussehen des Chloroform-Rückstandes auf dem Uhrglase auf Gallenfarbstoffe deutete; und diese sowie Gallensäuren bei der benutzten Methode mit dem Alkaloide gemeinschaftlich hätten gewonnen werden können, so wurde die betreffende Reaction (salpetrigsaures Kali gelöst in Salpetersäure) angestellt, ohne dass sie Gallenfarbstoffe angab. Gallensäuren waren ebenfalls nicht vorhanden, da Zucker und Schwefelsäure nur eine braunrothe, keine purpurrothe Färbung gaben.

Harn 11. Mai 10 Uhr (48 St.). Kalwismuthjd, Kalqueckslbjd und Goldchlorid gaben deutliche Niederschläge.

Fäces 11. Mai 11 Uhr (49 St.). Jod gab einen deutlichen Niederschlag, Kalwismuthjd. wirkte nur spurenhafte.

Harn 11. Mai 9 Uhr Ab. (61 St.). Jod und Kalwismuthjd.

gaben einen schwachen Niederschlag (das Präparat enthielt wohl etwas von Harnbestandtheilen, deren Natur bisher nicht bekannt geworden und daher der schwache Niederschlag mit Kaliumwismuthjodid).

Harn 12. Mai 8 Uhr (72 St.). Jod gab eine erkennbare Reaction, Kalwismuthjd. keine mehr.

Versuch III.

Bei diesem Versuche sollte bestimmt werden, wie die Katze wiederholte kleine Dosen Cinchonin verträgt.

13. Mai. 8 Uhr. Temp. 38,9, P. 120 (gefüttert) und

10 Uhr. Temp. 39,2. P. 132. 0,15 Grm. Cinchonin in einer Gallertkapsel und Fleisch.

11 Uhr. Temp. 38,9. P. 120.

12 Uhr. Temp. 38,8. P. 120. Die erweiterten Pupillen reagiren, die Katze scheu und ängstlich; nur seltenes convulsives Zucken.

3 Uhr. Temp. 38,1. P. 126. Fäces 20 Grm. fest; Harn 32 CC.

5 Uhr. Temp. 38,0. P. 100.

$6\frac{1}{2}$ U. Temp. 38,0. P. 100. Die Katze frisst das gereichte Fleisch, sonst st. idem.

14. Mai. 8 Uhr. Temp. 38,9. P. 102. Die Katze ist ziemlich munter und frisst das gereichte Fleisch mit Appetit; der Gang kaum verändert; Pupillen normal weit.

10 Uhr. Temp. 39,0. P. 106. 0,15 Grm. Cinchonin in Lösung (1 : 100) werden durch die Schlundsonde eingeführt.

$10\frac{1}{2}$ Uhr. Harn 60 CC. sr., Fäces fest und breiig 20 Grm.

11 Uhr. Temp. 38,8. P. 100.

1 Uhr. Die Katze bietet ganz das schon früher geschilderte Bild. Die weiten Pupillen reagiren nur träge; convulsives Zucken und Zusammenfahren tritt häufig auf, namentlich sobald man das Thier berührt oder den Käfig anstösst. Diese Zuckungen steigern sich bei einem stärker erschreckenden Eindruck zu einem Krampfanfalle, der 70 Secunden dauert und

ganz dem beim Versuch I. geschilderten gleicht, wo möglich ihn an Heftigkeit noch übertrifft. Der ausgesprochene tonische Krampf geht dann in clonische Krämpfe über, die das Thier umherschleudern und ein wiederholtes Schmerzensgeschrei erpressen. Nachdem der Krampf endlich aufgehört hat, liegt die Katze $2\frac{1}{2}$ Minuten apathisch da, lässt ein wiederholtes klägliches Geschrei hören, versucht dann, aber vergebens, sich zu erheben, da die paretischen Hinterextremitäten dem Willen nicht gehorchen. Nach weiteren 2—3 Minuten ist sie dann im Stande, taumelnd zu gehen, aber nur einige Schritte, um alsdann ermüdet hinzusinken. Temp. 38,2. P. 168 (nach dem Krampfanfall).

3 Uhr. Temp. 38,4. P. 120.

5 Uhr. Temp. 38,8. P. 100. Die Katze hat sich wesentlich erholt. Die nur wenig erweiterten Pupillen reagiren gut. Der Gang zwar noch unsicher, aber besser; das convulsivische Zucken selten und schwach.

8 Uhr. Temp. 38,8. P. 102. Die Katze frisst nicht.

15. Mai. 8 Uhr. Fäces 21 Grm., fest. Temp. 38,4. P. 110.

1 Uhr. Temp. 38,5, P. 98. Die Katze frisst gut und hat sich vollkommen erholt.

5 Uhr. Temp. 39,0, P. 120. Harn 70 CC.

16. Mai. 9/10 Uhr. Harn 72 CC. Temp. 38,4, P. 110.

8 Uhr Ab. Temp. 38,5, P. 112. Die Katze ist munter, frisst mit Appetit.

17. Mai. 10 Uhr. Harn 80 CC. Temp. 38,6, P. 108.

8 Uhr Ab. Temp. 38,5, P. 106.

18. Mai. 8 Uhr. 71 CC. Harn. Temp. 38,9, P. 100.

6 Uhr Nachm. Temp. 38,7, P. 112.

19. Mai. 8 Uhr. Fäces 20 Grm., fest.

6 Uhr. Harn 30 CC.

20. Mai. 9 Uhr. Harn 30 CC.

Die Analyse ergab:

Fäces 13 Mai 3 Uhr (5 St.). Kalwismuthjd. und Mayer's Reagens gaben einen starken Niederschlag.

Harn 13. Mai 3 Uhr (5 Std.). Jod gab einen starken, Kalwismuthjodid und Phosphormolybdänsäure einen schwachen Niederschlag.

Fäces 14. Mai $\frac{1}{2}$ 11 Uhr (24 Std.). Kalqueckslbjd. gab Spuren einer Trübung, Kalwismuthjd. einen deutlichen Niederschlag, Pikrinsäure wirkte fast garnicht.

Harn 14. Mai $\frac{1}{2}$ 11 Uhr (24 Std.). Kalwismuthjd. und Pikrinsäure geben einen starken und Goldchlorid einen deutlichen Niederschlag.

Fäces 15. Mai 8 Uhr (22 Std.). Kalwismuthjd. gab einen starken, Pikrinsäure und Goldchlorid einen deutlichen Niederschlag.

Harn 15. Mai $\frac{4}{5}$ Uhr (30 Std.). Gerbsäure gab einen starken Niederschlag; Sublimat wirkte nicht. Marmés Reagens gab einen deutlichen Niederschlag.

Harn 16. Mai 9/10 Uhr (48 Std.). Gerbsäure gab einen geringen, Mayers Reagens einen deutlichen Niederschlag.

Harn 17. Mai 10 Uhr (72 Std.). Mayers Reagens und Kalwismuthjd. gaben einen deutlichen, Phosphorwolframsäure keinen Niederschlag.

Harn 18. Mai 8 Uhr (94 Std.). Kalwismuthjd. und Jod gaben schwache Spuren einer Reaction.

Fäces 19. Mai 8 Uhr (128 Std.). Jod gab noch eine erkennbare Trübung. Kalwismuthjd. wirkte nicht mehr.

Harn 19. Mai 6 Uhr Nachm. (128 Std.). Jod gab kaum eine Spur von Trübung, Kalwismuthjd. wirkte nicht mehr. Der Harn vom 20. Mai wurde nicht weiter untersucht, da schon der vom 19. keine Reaction mehr gab. —

Versuch IV.

Ein kleiner Hund, 4,6 Kilogr.

Der Hund wurde nur mit Fleisch gefüttert, und zwar 3 mal täglich: 8 Uhr Morgens, 1 Uhr Mittags und 8 Uhr Abends.

Bevor der Hund Cinchonin erhielt, wurde einen Tag die Temperatur gemessen.

8. Mai 10 Uhr. Temp. 39,1. P. 110. R. 32.

12 „ „ 38,0. „ 102. „ 30.

4 „ „ 38,2. „ 98. „ 30.

8 „ „ 38,1. „ 99. „ 29.

9. Mai 9 „ „ 37,9. „ 98. „ 28.

Der Hund wird gefüttert. Das Cinchonin wird dem Hunde immer in einer Gallert-Kapsel und im Fleisch gegeben.

10 Uhr. 0,25 Grm. Cinchonin (53 Millgr. f. 1 Kilogr. Gew.)

11 $\frac{1}{2}$ Uhr. Temp. 37,7. P. 190. R. 32.

1 $\frac{1}{2}$ 1 „ „ 37,9. „ 110. „ 30.

1 $\frac{1}{2}$ 3 „ „ 37,9. „ 106. „ 32.

4 „ „ 37,8. „ 84. „ 28.

6 „ „ 37,7. „ 86. „ 30.

8 „ „ 37,7. „ 84. „ 30.

Was das Befinden des Hundes anlangt, so war er ein wenig timid; die Pupillen kaum erweitert, reagierten gut; der Gang war normal, der Appetit gut.

10. Mai. 9/10 Uhr. Harn 140 CC. Fäc. 36 Grm. fest.

Temp. 37,9. P. 100. R. 34.

1 „ „ 38,1. „ 100. „ 30.

4 „ „ 38,2. „ 100. „ 31.

8 „ „ 38,1. „ 100. „ 32.

Der Hund, aus dem Käfig herausgelassen, hüpfte und springt wie früher sehr lebhaft umher.

11. Mai. 9 Uhr. Temp. 38,1. P. 110. R. 26.

12 „ „ 37,9. „ 100. „ 25.

3 „ „ 37,8. „ 102. „ 30.

9 „ „ 37,9. „ 100. „ 32. Harn 280 CC.

Die Analyse der Excrete ergab:

Harn 10. Mai 9/10 Uhr (24 St.). Kalwismuthjd. und Kalquecksilbjd. gaben deutliche Niederschläge.

Fäces 10. Mai 9/10 Uhr (24 St.). Kalwismuthjd. und Kalcadmiumjd. gleichfalls deutliche Niederschläge.

Harn 11. Mai 9 Uhr (60 St.). Jod und Pikrinsäure gaben starke Niederschläge.

Versuch V.

Derselbe Hund. Versucht soll werden, wie der Hund fortgesetzte grössere Dosen verträgt.

8 Uhr. Temp. 37,8. P. 120. R. 28. Gefüttert.

10 „ „ 37,9. „ 116. „ 30 0,3 Grm. Cinchoninsulf. (65 Milligramm auf 1 Kilogr.)

11 Uhr. Temp. 38,1. P. 110. R. ? Der Hund springt lebhaft umher.

12 Uhr. Temp. 38,0. P. 110. R. 32.

3 „ „ 37,6. „ 136. „ 36. Der Hund ist etwas apathisch, nicht so lebhaft.

4 Uhr. 0,3 Grm. Cinchoninsulf.

5 Uhr. Temp. 37,3. P. 100. R. 40. Harn 200 CC.

1 $\frac{1}{2}$ 7 Uhr. Temp. 37,2. P. 100. R. 42. Der Hund frisst nicht. Die Pupillen etwas weit, reagieren aber. Aus dem Käfig herausgenommen, bleibt der Hund apathisch auf derselben Stelle, ohne dem Rufe Folge zu leisten. Dabei fällt ein beständiges Belecken der Schnauze und wiederholte Schluckbewegungen auf.

9 Uhr. Temp. 37,1. P. 100. R. 48. Die Respiration ist oberflächlich, unregelmässig und erschwert. Der Gang unsicher, schwankend.

13. Mai. 8 Uhr. Obgleich der Hund sich etwas erholt hat, so ist er doch noch sehr träge und gleichgültig; er frisst nur sehr wenig. Temp. 37,8. P. 110. R. 32. Harn 10 CC. 0,3 Grm. Cinchoninsulf.

10 Uhr. Temp. 38,0. P. 116. R. 40. Der Hund wie gestern 9 Uhr. 0,3 Grm. Cinchoninsulf.

1 $\frac{1}{2}$ 11 Uhr. Fäces 45 Grm., Harn 70 CC.

12 Uhr. Erbrechen. Wiederholte Würgbewegungen; zäher

Schleim fließt anhaltend aus dem Munde. Die Pupillen stark erweitert, reagiren nur wenig. Der Gang taumelnd. Freiwillig ändert der Hund den Platz nicht. Temp. 37,4, P. 108, R. 46.

1 Uhr. Temp. 37,2, P. 120, R. 48. Erbrechen und anhaltende Würgebewegungen.

3 Uhr. Der Hund schläft seit 1 Uhr; geweckt ist er sehr träge. Temp. 37,0, P. 110, R. 42.

5 Uhr. Temp. 36,9, P. 100, R. ? unregelmässig, jedenfalls vermehrt.

8 Uhr. Temp. 36,9, P. 112, R. erschwert, unregelmässig, schwierig zu zählen, etwa 46. Der Hund schläft den ganzen Nachmittag; zum Gehen gezwungen ist der Gang unsicher, da die Hinterextremitäten nachgeschleift werden. Frisst nicht.

14. Mai. 8 Uhr. 30 CC. Harn. Temp. 37,6, P. 100, R. 31. Eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens.

1 Uhr. Temp. 37,8, P. 98, R. 29. Der Hund hüpfte und springt so lebhaft wie früher umher.

5 Uhr. Temp. 38,2, P. 100, R. 32.

15. Mai. 9 Uhr. Temp. 37,9, P. 108, R. 30.

12 „ „ 38,2, „ 100, „ 32.

7 „ „ 38,1, „ 110, „ 28.

16. Mai. 8 Uhr. 160 CC. Harn. Temp. 38,0, P. 110.

12 „ „ 38,4, „ 110.

4 „ „ 38,3, „ 100.

8 „ „ 38,5, „ 112.

17. Mai. 18. Mai. 200 CC. Harn. 8 Uhr M. 70 CC. Harn. 6 Uhr Nachm.

19. Mai. 30 CC. Harn 8 Uhr M.

10—10 $\frac{1}{2}$ Uhr Harn 70 CC.

Die Analyse der Excrete ergab:

Harn 12. Mai 5 Uhr (1 Std. s. d. letzt. Dosis, 7 Std. nach der vorletzten). Kaliumwismuthjodid gab nur einen schwachen Niederschlag.

Harn 13. Mai, 8 Uhr (15 Std.). Kalwismthjd., Kalqueckslbrjd., Kalcdmjd geben einen reichlichen Niederschlag.

Harn 13. Mai $\frac{1}{2}$ 11 Uhr ($\frac{1}{2}$ Std. nach der letzten Dosis; 2 $\frac{1}{2}$ Std. nach der vorletzten und 18 $\frac{1}{2}$ Std. nach der drittletzten Dosis). Platinchlorid gab einen deutlichen, Pikrinsäure einen sehr starken Niederschlag, und Chromsaures Kali reagirte nicht.

Fäces 13 Mai $\frac{1}{2}$ 11 Uhr. Marmés Reagens gab einen starken Niederschlag. Gerbsäure und Palladiumchlorür wirkten nicht.

Harn 14. Mai 8 Uhr (22 Std. nach der letzten, 24 Std. nach der vorletzten Dosis). Gerbsäure gab einen schwachen, Pikrinsäure einen stärkern Niederschlag.

Harn 16. Mai 8 Uhr (70 Std.). Kalwismthjd. und Kalqueckslbrjd. gaben starke Niederschläge.

Harn 18. Mai 8 Uhr (118 Std.). Jod gab noch eine starke, Pikrinsäure eine schwache Reaction.

Fäces 18. Mai 8 Uhr. Kalwismuthjd. und Jod bewirkten eine deutliche Reaction.

Harn 18. Mai 6 Uhr (128 St.). Kalwismuthjd. und Kalqueckslbrjd. reagirten noch erkennbar.

Harn 19. Mai 8 Uhr (142 St.). Kalwismuthjd. und Pikrinsäure sehr schwach, Kalqueckslbrjd. nur spurenhafte.

Harn 19. Mai 10—10 $\frac{1}{2}$ U. (144 St.). Kalwismuthjd. wirkte nicht mehr, und Jod auch kaum.

Um nun zu sehen, wie das Cinchonin beim Menschen wirkt und wie sich da die Ausscheidung desselben verhält, nahm ich selbst eine Dosis Cinchonin. Meine Diät während dieses und der spätern Versuche war folgende: Des Morgens um 7 Uhr trank ich c. 150 CC. Kaffee, gewöhnlich ohne etwas dazu zu essen. Um 10 $\frac{1}{2}$ Uhr nahm ich das Frühstück ein, das in ein paar Butterbröten bestand, worauf um 1 Uhr das Mittagessen folgte. Dasselbe bestand gewöhnlich in einer Suppe, und Fleisch, verschieden zubereitet, sammt Gemüse und Salat. Um

-ungefähr 4 Uhr trank ich dann Kaffee und speiste um 8 Uhr zum Abend, und zwar meist: 2 Eier und kalten Braten oder Fleisch, verschieden zubereitet. Der Thee dabei wurde ersetzt durch eine Flasche (c. 550 CC.) guten Biers. Das Brot, das ich genoss, war meist Roggenbrot. An den Tagen, wo ich den Speichel sammelte, rauchte ich nicht, weil wie später gezeigt wird, der Speichel sonst Nicotin enthält.

Vorher wurde in einem Cyclus von 3 Tagen die Temperatur gemessen, um so den etwaigen Temperaturabfall besser controlliren zu können. Da die Messungen ganz übereinstimmende Resultate ergaben, so folgen die Temperaturmessungen von nur 3 Tagen:

17. Mai.

8 Uhr.	Temp.	36,7.	P. 76.	R. 24.
11	"	"	36,8.	" 78. " 24.
1/23	"	"	36,9.	" 84. " 26.
5	"	"	37,2.	" 88. " 28.
8	"	"	37,1.	" 90. " 26.
11	"	"	37,1.	" 90. " 25.

18. Mai.

8 Uhr.	Temp.	36,8.	P. 84.	R. 28.
11	"	"	36,8.	" 80. " 28.
3	"	"	37,4.	" 84. " 28.
5	"	"	37,2.	" 84. " 26.
8	"	"	37,2.	" 84. " 24.
11	"	"	36,9.	" 80. " 26.

19. Mai.

8 Uhr.	Temp.	36,7.	P. 90.	R. 24.
11	"	"	36,8.	" 84. " 24.
3	"	"	37,2.	" 78. " 24.
5	"	"	37,1.	" 78. " 24.
8	"	"	37,2.	" 84. " 26.
11	"	"	37,1.	" 86. " 26.

Der andere Cyclus von 3 Tagen war der 22., 23. und 24.

Mai, wo die Temperatur bis auf 0,1 oder 0,15° mit der hier angegebenen übereinstimmte. Da diese Differenz den Durchschnittswerth nur um 0,01 oder 0,02 verändert, so kann sie füglich unberücksichtigt bleiben.

Die Durchschnittswerthe sind also:

8 Uhr.	Temp.	36,73.	P. 83.	R. 25.
11	"	"	36,8.	" 81. " 25.
3	"	"	37,1	" 82. " 26.
5	"	"	37,2	" 84. " 26.
8	"	"	37,17	" 85. " 25.
11	"	"	37,0	" 85. " 25.

Diese Tabelle wird also fernerhin das Maass abgeben für die temperaturherabsetzende Wirkung des Cinchonins.

Da nach Schwengers ¹⁾ im Harn kaffeetrinkender Menschen sich constant Kaffein vorfinden sollte, und dieses natürlich dann die Alkaloidreaction auch giebt, so machte ich vorher noch auf Prof. Dragendorff's Rath einige Versuche zur Entscheidung dieser Frage.

Zwei Tage trank ich um 7 Uhr Morgens und um 4 Uhr Uhr Nachmittags doppelt so viel wie gewöhnlich (d. h. ca. 300 CC.) starken Kaffee. Der Harn von diesen 2 Tagen wurde mit Alcohol und einigen Tropfen SO₃ HO 24 Stunden digerirt, filtrirt, der Alcohol abdestillirt, die sr. wässrige Lösung mit 2 Portionen Benzin ausgeschüttelt. Enthielt der Harn Kaffein, so musste das Benzin dasselbe aufgenommen haben ²⁾. Nach dem Verdunsten des Benzins auf Uhrgläschen konnte alsdann die betreffende Reaction angestellt werden. Verarbeitet wurden in dieser Weise 7 Portionen Harn, die Benzinausschüttelungen zu 3 vereint und dann verdunstet. Schon beim Verdunsten des Chlorwassers hinterblieb nicht ein bräunlichrother Rückstand

1) Nachweis des Chinins. im Harn. Bonn 1868. Inauguraldissertat. pag. 24 und 25.

2) Dragendorff. Pharmaceut. Zeitschr. für Russland V, 85; VI, 666 und Ermittlung von Giften, Petersburg 1868, pg. 223 u. 271.

wie beim Kaffein, sondern ein weisser, der mit Ammoniak nicht die purpurviolette Färbung gab ¹⁾. Wurde Salpetersäure zu dem Benzinrückstande hinzugesetzt, so trat beim vorsichtigen Verdunsten und Hinzusatz von Ammoniak ebenfalls die purpurviolette Färbung nicht ein. Nach diesen Versuchen scheint mir also beim Trinken von Kaffee in den erwähnten Mengen im Harn kein Kaffein vorhanden zu sein, wenigstens bei den gewöhnlichen Portionen nicht in einer solchen Menge, dass dasselbe bei meinen Versuchen störend einwirken könnte.

Versuch VI.

25. Mai. Ich wiege ca. 60 Kilogrammes.

8 Uhr. Temp. 36,8. P. 84. R. 24.

10 Uhr. Temp. 37,0. P. 82. R. 24.

Gefrühstückt.

¹/₂11 Uhr. 0,5 Grm. Cinchonin (8 Milligr. auf 1 Kilogr.).

¹/₂12 Uhr. Temp. 36,6. P. 124. R. 26.

Das subjective Wohlbefinden ungestört, nur machte sich die beschleunigte Herzaction auch subjectiv fühlbar.

¹/₂1 Uhr. Temp. 36,35. P. 100. P. 24. Harn 160 CC.

Das subjective Befinden ganz normal.

¹/₂3 Uhr. Temp. 36,4. P. 100. R. 24. Harn 200 CC.

5 Uhr. Temp. 36,4. P. 100. R. 24.

7 Uhr. Temp. 36,4. P. 92. R. 26. Harn 180 CC.

11 Uhr. Temp. 36,5. P. 89. R. 29. Harn 150 CC.

26. Mai.

5 Uhr. Harn 210 CC. — Fäces 85 Grm. 7 Uhr.

8 Uhr. Temp. 36,5. P. 80. R. 24.

12 Uhr. Temp. 37,0. P. 82. R. 26.

2 Uhr. Temp. 36,9. P. 80. R. 24.

5 Uhr. Harn 240 CC.

7 Uhr. Temp. 37,1. P. 84. R. 27.

11 Uhr. Temp. 37,0. P. 82. R. 27.

27. Mai. Die Excrete wurden noch weitere 4 Tage gesammelt und analysirt.

Die Analyse ergab:

Harn 25. Mai ¹/₂1 Uhr (1 St.). Pikrinsäure ergab einen starken, Klwismuthjd. und Marmé's Reagens sehr bedeutende Niederschläge.

Harn ¹/₂3 Uhr (3 St.). Pikrinsäure, Mayer's Reagens und Kalwismuthjd. gaben schwache Niederschläge.

Harn 7 Uhr (7¹/₂ Std.). Mayers Reagens gab eine flockenartige Trübung. Kalwismuthjd. wirkte spurenhaf, Jod stärker.

Harn 11 Uhr (11¹/₂ Std.). Mayers Reagens gab eine Trübung. Jod wirkte stärker.

Harn 26. Mai 5 Uhr (17¹/₂ Std.). Jod wirkte nur spurenhaf.

Fäces 26. Mai 7 Uhr (19¹/₂ Std.). Jod und Kalwismuthjd. gaben keine Reaction.

Die Reactionen mit Jodjodkalium mit dem Harn vom 26. Mai 5 Uhr Nachm. (29 Std.) 11 Uhr Abends (35 Std.). 27. Mai 7 Uhr Morg. (42 Std.), 5 Uhr Nachm. (52 Std.) gaben nur spurenhafte Trübungen und mit dem Harn vom 27. Mai 11 Uhr Ab. (59 Std.) erfolgte keine Reaction.

Fäces 27. Mai 5 Uhr Nachm. (53 Std.). Kalwismuthjd. und Jod gaben einen Niederschlag.

Fäces 28. Mai 2 Uhr (74 Std.). Kalwismuthjd. u. Mayers Reagens gaben eine sehr deutliche Reaction.

Fäces 29. Mai 8 Uhr (88 Std.). Mayers Reagens, Jod und Kalwismuthjd. gaben deutliche Niederschläge.

Fäces 30. Mai 8 Uhr (116 Std.). Mayers Reagens, Jod und Kalwismuthjd. gaben eine schwache Trübung.

Fäces 31. Mai 8 Uhr (140 Std.). Kalwismuthjd. wirkte nicht, Mayers Reagens nur spurenhaf und Jod äusserst wenig.

1) Schwarzenbach. Chemisches Centralblatt 1861, pg. 989.

Durch diese Versuche, sowohl durch die therapeutische und physiologische Wirkung des Cinchonins, als auch durch das Auftreten eines alkaloidartigen Stoffes im Harn war also die Resorption des Cinchonins unter den verschiedensten Verhältnissen festgestellt. Andererseits war es aber auch erwiesen, dass ein Theil, vielleicht kein geringer, nicht resorbirt wurde. Zu ermitteln war nun wie viel resorbirt wird und wie viel unresorbirt durch den Körper geht. Zu diesem Zwecke wurden quantitative Bestimmungen des Alkaloids im Harn und beim Versuch VII und VIII auch in den Fäces unternommen.

Zur quantitativen Bestimmung des Cinchonins wurde anfangs die von de Vry¹⁾ und dann von Sonnenschein²⁾ empfohlene Fällung mit Phosphormolybdänsäure gewählt. Dabei wurde das Verfahren von Sonnenschein das schon Kerner³⁾ modificirte ein wenig geändert. Wie Sonnenschein angiebt und Kerner es auch that wurde der Harn, wo nöthig, eingengt, dann mit einigen Tropfen Salpetersäure angesäuert und die Phosphormolybdänsäure so lange hinzugesetzt bis sich kein Niederschlag bildet, was sich leicht bestimmen lässt, wenn man den Niederschlag ablagern lässt, und die klare Flüssigkeit oben versucht. Alsdann filtrirt man, wäscht mit Wasser dem etwas Phosphormolybdän zugesetzt ist aus. (Zur Sicherheit kann jetzt das Filtrat untersucht werden, ob es noch mit dieser einen Niederschlag giebt. Sollte dies der Fall sein, so muss natürlich noch einmal Phosphormolybdänsäure zugesetzt und filtrirt werden). Darauf wurde der Niederschlag sammt dem Filter in eine Porzellanschale gebracht; der Niederschlag möglichst vom Filter genommen, dann Barythydrat bis zur alkalischen Reaction zugesetzt und vorsichtig bis zur Trockne abge-

1) Annal. d. Chem. u. Pharm. CXV. 248.

2) Annal. der Chem. u. Pharm. CIV, 45. „Ueber ein neues Reagens für Stickstoffbasen“.

3) Pflüger's Archiv II. 4, 241.

dampft. Der Rückstand wurde dann mit kohlensäurehaltigen Alcohol ausgezogen und die freie Kohlensäure durch Erhitzen entfernt. Die alkoholische Lösung wurde von Sonnenschein verdunstet und der Rückstand mit Aether ausgezogen. Da das Verfahren mit Aether immer Verluste bedingt, so wog Kerner den Alcoholrückstand, löste ihn in angesäuertem Wasser und fällte das Alkaloid mit Natronhydrat, trocknete und wog.

Ich löste den Rückstand auf Vorschlag von Prof. Dragendorff in angesäuertem Wasser und schied das Cinchonin durch dreimaliges Schütteln (je $\frac{1}{2}$ Std.) mit Chloroform aus. Der Chloroformauszug wurde dann auf einem tarirten Uhrglase verdunstet. In dieser Art sind die Bestimmungen der beiden folgenden Versuche ausgeführt. Voraus will ich noch schicken, dass der Harn immer auf seine Reaction geprüft wurde und stets sauer gefunden wurde, wenn nicht speciell etwas angegeben ist. Ebenso wurde der Harn auf Eiweiss, Gallenbestandtheile und Zucker mit negativem Resultate untersucht.

Versuch VII.

Hund 4,6 Kilogramm (derselbe wie Versuch V).

20. Mai. Der Hund erhält Milch und Brod.

11 Uhr. Temp. 38,0. P. 100. R. Der Hund ist nicht gefüttert und erhält 0,3 Grm. Cinchoninsulf.

1 Uhr. Temp. 37,6. P. 120. R. 28. Der vorher sehr lebhaft Hund ist jetzt sehr apathisch, frisst nur wenig Milch.

2 Uhr. Erbrechen c. 16 Grm.

$\frac{1}{2}$ 3 Uhr. Fäces 30 Grm. fest. 0,3 Grm. Cinchoninsulf. Temp. 37,4. P. 118. R. 32. Die Pupillen erweitert, reagiren aber noch. Der Hund ist sehr ängstlich. Häufiges Zusammenfahren, wie bei der Katze.

5—6 Uhr. 25 CC. Harn. Temp. 37,2. P. 112. R. (?) Erbrechen (?) Grm. Die Respiration ist sehr erschwert, unregelmässig, das Zusammenfahren und convulsivische Zucken häufiger. Die scheue Aengstlichkeit vermehrt. Der Gang entschieden behindert durch die Schwerfälligkeit der Hinterextremitäten.

Schluckbewegungen häufig. Mit Gier stürzt der Hund auf die gereichte Milch, um aber sehr bald wieder von derselben abzustehen, da scheinbar das Schlucken erschwert ist; zäher Schleim aus dem Munde.

8 Uhr. Temp. 37,0. P. 100. R. 32.

21. Mai. 8 Uhr. Temp. 38,0. P. 98. R. 28. Wenn der Hund sich auch wesentlich erholt hat, so ist sein Appetit noch nicht wiedergekehrt, und er ist auch noch wenig geneigt sich zu bewegen.

12 Uhr. Temp. 38,1. P. 100. R. 32.

4 Uhr. Temp. 38,2. P. 102. R. 34.

8 Uhr. Temp. 38,3. P. 116. R. 32. Der Hund frisst mit gutem Appetit und hat seine sonstige Lebhaftigkeit auch wieder erlangt.

22. Mai. 5 Uhr Nachm. 220 CC. Harn.

23. Mai. 8 Uhr M. 80 CC. Harn.

24. Mai. 8 Uhr 100 CC. Harn. Der Harn vom 20. bis zum 23. Mai incl. — der vom 24. Mai war zu einer quantitativen Analyse zu diluirt — wurde nach der oben angegebenen Methode behandelt. Der Chloroformrückstand wog 0,0158 Grm. und bot sehr schöne nadelförmige Krystalle dar, die häufig drusenförmig angehäuft waren. Die Alkaloidnatur wurde durch Pikrinsäure, Platinchlorid, Goldchlorid und Mayer's Reagens nachgewiesen.

Das Erbrochene von $\frac{1}{2}$ 3 Uhr ($3\frac{1}{2}$ Std.) lieferte 0,005 Grm. in denselben Krystallen. Marmé's Reagens, Pikrinsäure, Goldchlorid, Platinchlorid erwiesen hier die Alkaloidnatur.

Das Erbrochene von 5 Uhr (6 Std.) gab 0,0052 Grm.: die Alkaloidnatur wurde festgestellt durch Pikrinsäure, Gold- und Platinchlorid.

Die Fäces wurden behandelt wie bei den qualitativen Versuchen, aber jetzt 3 Mal statt 1 Mal mit Chloroform ausgeschüttelt; der Rückstand wog 0,0005 Grm., seine Alkaloidnatur wurde durch Pikrinsäure, Mayer's Reagens und Klwismuthjd. erwiesen.

Addiren wir das gewonnene Alkaloid, so sind es:

Harn	0,0158 Grm.
Erbrochenes	0,005 „
„ II....	0,0052 „
Fäces	0,0005 „
macht	0,0265 Grm.

Erhalten hatte der Hund 0,6 Grm. Cinch. sulf. Das benutzte Präparat enthielt 5,62 % Wasser, denn 1 Grm. Cinch. sulf. verlor 24 Std. bei 100° C. getrocknet, 0,05 Grm. oder 5 % seines Gewichts; nach 60 Std. betrug der Gewichtsverlust 0,0562 oder 5,62 %. Ein noch längeres Trocknen bewirkte keinen Gewichtsverlust mehr. 5,62 % oder 0,03372 Grm. von 0,6 Grm. subtrahirt gäbe 0,56628 Grm. Nun enthält das Cinchon. sulf. 11,52 % Schwefelsäure, für 0,56628 Grm. Cinch. sulf. wäre das 0,065235 Grm., die von 0,56628 Grm. subtrahirt 0,501045 Grm. geben. Gewonnen sind davon 0,0265 Grm., also 5,29 %.

Versuch VIII.

Katze. 2350 Grm.

9 Uhr. Temp. 39,0. P. 120. Gefüttert mit Fleisch.

$\frac{1}{2}$ 11 Uhr. 0,15 Grm. Cinchon. sulf. in Lösung (1 : 100) (63 Milligr. auf 1 Kilogr.).

12 Uhr. Temp. 39,1. P. 122. Fäces 30 Grm.

3 Uhr. Temp. 39,3. P. 120. R. unregelmässig, erschwert, jedenfalls vermehrt. Krampfanfall. Pupillen erweitert.

6 Uhr. Temp. 40,1. P. 130. 0,15 Grm. Cinch. sulf.

8 Uhr. Temp. 40,1. P. 134.

21. Mai. 8 Uhr. Temp. 38,5. P. 110. Harn 80 CC. Katze ganz wohl, frisst gut.

12 Uhr. Temp. 38,6. P. 112.

6 Uhr. Temp. 38,8. P. 110.

22. Mai. 8 Uhr. 70 CC. Harn neutral.

23. Mai. 8 Uhr. 82 CC. Harn neutral.

4 Uhr. Fäces 21 Grm.

24. Mai. 8 Uhr. 76 CC. Harn.

Der Harn, behandelt wie oben angegeben, ergab in schönen Krystallen 0,0272 Grm. Rückstand.

20. Mai. Fäces 0,0007 Grm.

23. Mai. Fäces 0,0003 Grm.

0,0282 Grm.

Die Alkaloid-Natur war ausser durch die Krystalle noch festgestellt durch Pikrinsäure, Goldchlorid, Mayers Reagens und Platinchlorid. Die der Katze gereichten 0,3 Grm. Cinch. sulf. enthalten nach Abzug des Wassers und der Schwefelsäure 0,52046 Grm. reines Cinchonin. Gewonnen sind davon 0,0282 Grm. oder 11%.

Als Grund dieser Verluste liess sich zunächst annehmen, dass die Fällung des Alkaloids durch die Phosphormolybdänsäure unter diesen Umständen unvollständig bleibe. Es wurde versucht darüber Gewissheit zu erlangen.

Zu diesem Zwecke wurde 0,3 Grm. Cinch. sulf. gelöst in 100 CC. Menschenharn und je 0,2 Grm. in 60 CC. Katzen- und Hundeharn. Diese Lösungen unterlagen der angegebenen Behandlung.

Es ergab der Menschenharn keine ausgeprägten Krystalle, wohl aber dendritische Massen und zwar 0,0045 Grm. 0,3 Grm. Cinch. sulf. enthalten nur 0,25046 Grm. reinen Cinchonins. Gewonnen sind 0,0045 Grm. In Lösung sind also geblieben 0,24596 Grm. Da das Filtrat sammt Waschwasser hier 135 CC. beträgt, so macht das für jeden CC. 0,00182 Grm. Nur für die 121 CC. Filtrat berechnet gäbe es für je 1 CC. 0,002032 Grm.

Der Hundeharn ergab 0,0093 Grm. Die 0,2 Grm. Cinch. sulf. enthalten 0,16701 Grm. Cinchonin. Gewonnen sind 0,0093 Grm., also in Lösung geblieben 0,15771 Grm.; bei 86 CC. Filtrat und Waschwasser beträgt das für je 1 CC. 0,00183 Grm. Für 74 CC. Filtrat berechnet gab es für je 1 CC. 0,002132.

Der Katzenharn ergab 0,0062 Grm. Wie oben sind statt 0,2 Grm. nur 0,16701 Grm. in Rechnung zu bringen. Gewonnen sind 0,0062 Grm., also in Lösung geblieben 0,16081 Grm.; bei 85

CC. Filtrat und Waschwasser macht das für je 1 CC. 0,001891 Grm. Für 73 CC. Filtrat wären es für je 1 CC. 0,002203 Grm.

Diese drei Controlversuche ergeben also ziemlich übereinstimmend grosse Verluste und zwar wegen der Neigung des phosphormolybdänsauren Alkaloids sich im Harne zu lösen. Falls das Alkaloid, welches bei Vers. VII und VIII im Harn und den Fäces war, wirklich unzersetztes Cinchonin gewesen, so hätte man für jeden CC. des Filtrats 0,002122 Grm.¹⁾ Cinchonin zurechnen können und dann wären es für 190 CC. Filtrat und Waschwasser 0,40318 Grm. Dazu die gewonnenen 0,0265 Grm. giebt 0,42968 Grm. In Anbetracht, dass der Hund 0,501045 Grm. Cinchonin erhalten hat, ist es noch ein Verlust von 0,071365 Grm. oder 11 %.

Bei der Katze waren im Ganzen gewonnen 0,0282 Grm., das Filtrat betrug 135 CC. Die Correctur für dieselben wäre 0,28647, mit dem Gewonnenen zusammen 0,31467. Da die Katze nur 0,25046 Grm. erhalten hat, so ist das ein Plus von 0,06421 Grm. oder 25,6%. Da diese Bestimmungen manches zu wünschen übrig liessen so wurde versucht die Phosphormolybdänsäure durch die gleichfalls namentlich von Kerner empfohlene Phosphorwolframsäure zu ersetzen. Und zwar wurde dabei im Wesentlichen der Weg eingeschlagen den Kerner²⁾ angiebt: „Der mit Salpetersäure angesäuerte Harn wird nämlich so lange mit Phosphorwolframsäure versetzt bis sich kein Niederschlag mehr bildet. Dann wird er filtrirt und das Filter mit Wasser, dem Phosphorwolframsäure zugesetzt ist, ausgewaschen. Alsdann dampft man die mit gleichen Theilen Weingeist und gesättigtem Barytwasser innig gemischten Niederschläge zum Trocknen ein, nimmt den Rückstand zur Entfernung des überschüssigen Barytwassers mit kohlensäurehaltigem Alcohol auf, oder leitet nöthigenfalls noch etwas Kohlensäure ein, entfernt

1) Mittel aus 0,002032 Grm.; 0,002132 Grm. und 0,002203 Grm.

2) Pflüger's Archiv, II. Jahrg. Heft 4, pag 241,

die freie oder halbgebundene Kohlensäure durch Erwärmen, filtrirt und erschöpft den Barytniederschlag vollständig durch Auswaschen mit kochendem Weingeist. Durch Verdampfen der alkoholischen Lösung in einer tarirten Platinschale, Trocknen und Wägen erfährt man die Menge des gefundenen Alkaloids.“ Da der Rückstand aber nie rein, meist sogar schmierig harzig und schwer zu trocknen war, so löste ich ihn nach Prof. Dragendorff's Angabe in angesäuertem Wasser, und fällte das Cinchonin durch NH_3 ; der Ueberschuss von NH_3 wurde dann entfernt, indem das Becherglas 24 St. unbedeckt stehen blieb. Alsdann wurde die Flüssigkeit auf einem kleinen tarirten Filter filtrirt 2—3 mal mit Wasser ausgewaschen, getrocknet und wieder gewogen. Die Gewichtszunahme des Filters gab alsdann die gewonnene Menge des Alkaloids an.

Verarbeitet wurden:

- I. 100 CC. Menschenharn mit 0,3 Grm. Cinch. sulf.
- II. 75 CC. Hundeharn mit 0,15 Grm. Cinch. sulf.
- III. 70 CC. Katzenharn mit 0,15 Grm. Cinch. sulf.

I ergab 0,1691 Grm. Da nach pag. 34 statt 0,3 Grm. nur 0,25046 Grm. in Rechnung zu bringen und hiervon nur 0,1691 Grm. gewonnen sind, so sind in Lösung 0,08136 Grm. geblieben. Das macht bei 136 CC. Filtrat und Waschwasser für je 1 CC. 0,0005982 Grm. Bei einem zweiten Vers. mit Menschenharn erhielt sich auf je 1 CC. Filtrat Waschwasser 0,000555 Grm., bei einem dritten 0,000335 Grm. Für den Filtrat allein berechne ich beim zweiten Versuche 0,000649 G. und beim dritten 0,000392.

II ergab 0,0411 Grm. Nach pag. 34 enthalten 0,15 Grm. Cinch. sulf. 0,12621 Grm. reines Cinchonin. Davon sind gewonnen 0,0411 Grm., also in Lösung geblieben 0,08514 Grm. Bei 96 CC. Filtrat und Waschwasser macht das für je 1 CC. 0,000887 Grm.

III ergab 0,0526 Grm. statt 0,12621 Grm. Es waren also in Lösung geblieben 0,0736 Grm., bei 89 CC. Filtrat und Waschwasser macht das für je 1 CC. 0,0008164 Grm.

Also auch hier fanden grosse Verluste statt. Möglich war es nun, dass das NH_3 das Cinchon. aus der Lösung des alkoholischen Rückstandes, etwa wegen Gegenwart dritter Substanzen, nicht vollständig fällte und dieses die Differenz bedingte. Dieses zu ermitteln, wurden folgende zwei Versuche gemacht:

I. 0,3 Grm. Cinchon. sulfur. wurden in saurem Wasser gelöst (30 CC.) und mit NH_3 gefällt.

II. 25 CC. der Lösung (1:100), die den 5. Mai bereitet worden, jetzt c. 1 Monat gestanden, und sich etwas gebräunt hatte, wurden genommen und das Alkaloid mit NH_3 gefällt. Sollte Versuch I erweisen, dass das Cinchonin durch NH_3 vollständig gefällt wird, so liesse sich zugleich ermitteln, ob das Cinchonin in der Lösung II sich bereits theilweise zersetzt hatte.

I ergab 0,2592 Grm. Da statt der 0,3 Grm. nur 0,25046 Grm. in Rechnung zu bringen sind, so ist das ein Plus von c. 3 %.¹⁾

II ergab 0,1949 Grm. Die 0,25 Grm. enthalten 0,20877 Grm. reines Cinchonin, also ein Minus von 6 %.

In Anbetracht dieser Differenz bei beiden Versuchen ist die Annahme, dass das Cinchonin in der Lösung II sich bereits theilweise zersetzt habe, nicht unbegründet.

Es wurde nun der Versuch so angestellt, dass bei Gegenwart von Harnstoff die Fällung ausgeführt wurde.

Zu diesem Zwecke wurden 2 Grm. Harnstoff und 0,2 Grm. Cinchoninsulf in 30 CC. angesäuerten Wassers gelöst. Die Fällung mit NH_3 ergab 0,18 Grm.

Da das Präparat nur 9 Stunden getrocknet hatte, so wurde noch ein Versuch gemacht mit einer ganz gleichen Mischung. Die Wägung ergab jetzt 0,1623 Grm. Statt der 0,2 Grm. sind nach pag. 34 0,16701 Grm. in Rechnung zu bringen. Gewonnen sind 0,1623 Grm., also ein Minus von 0,00471 Grm. oder 2,9 %.

Bei 0,00471 Grm. Minus auf 34 CC. Filtrat wäre das für

1) Vergleiche Kerner. Zeitschr. für anal. Chem. Bd. I. pag. 155.

je 1 CC. Filtrat 0,000135 Grm. Für 44 CC. Filtrat und Waschwasser berechnet, wäre es für je 1 CC. 0,000107 Grm.

Da nach diesen Versuchen das NH_3 jedenfalls Cinchonin vollständig aus seiner Lösung fällt, so kann bei den Controlversuchen mit Cinchonin nur die Phosphorwolframsäure die Schuld jener bedeutenden Verluste tragen. Deshalb wurde schliesslich versucht, die Ausschüttelung mit Chloroform für die quantitative Bestimmung auszunutzen. Es musste dazu zuerst festgestellt werden, in wie weit das Cinchonin sowol aus saurer als alkalischer Lösung aufnimmt.

Es wurden 0,2 Grm. Cinch. sulf. in 50 CC. Menschenharn gelöst, erst sauer mit Benzin ausgeschüttelt, dann alkalisch mit dem dritten Theil Chloroform (17 CC.).

Die erste Chloroformausschüttelung enthielt 0,0710 Grm., die zweite Ausschüttelung (17 CC.) enthielt 0,0755 Grm., die dritte (17 CC.) 0,0102 Grm., im Ganzen also 0,1567 Grm.

Die 0,2 Grm. Cinch. sulf. enthielten 0,16701 Grm. reines Cinchon. Es fand also bei drei Ausschüttelungen mit in summa 51 CC. Chloroform ein Verlust von 0,01031 Grm. oder 6,1 % statt. Es ist hiebei zu beachten, dass man, bevor die Lösung alkalisch gemacht wird, Chloroform zu derselben bringe, einige Minuten schüttele und dann nur ganz allmähig NH_3 hinzusetze. Ferner darf man beim Verdunsten des Chloroforms nie die Schale oder das Glas mehr als bis zur Hälfte füllen.

Einschalten will ich hier ferner einen Versuch, der unternommen wurde, um zu sehen, wie bedeutend der Uebergang des Cinchon. in Amylalcohol aus saurer Lösung werden könne (vgl. pag 10). 0,2 Grm. Cinch. sulf. wurden gelöst in 50 CC. angesäuerten Wassers und mit je 17 CC. Amylalcohol zweimal ausgeschüttelt. Die erste Ausschüttelung enthielt 0,0014 G. die zweite 0,001 G. Nach pag. 10 nimmt also das Amylalcohol mehr Cinchonin in saurer Ausschüttelung bei Gegenwart von Harnstoff auf. Es wurden ferner 0,3 Grm. Cinchon. sulf. gelöst in 78 CC. Menschenharn und 0,2 Grm. in je 50 CC. Hunde- und

Katzenharn, alle erst sauer mit Amylalcohol, dann 3 Mal mit dem dritten Theil Chloroform sauer ausgeschüttelt und endlich, weil bei letzterer Procedur nur sehr wenig Alkaloid erhalten wurde, alkalisch mit Chloroform.

Da der Chloroformrückstand der sauren Ausschüttelung nicht rein war, so wurde das Cinchon. mit NH_3 gefällt. Der Ueberschuss von NH_3 wurde durch Verdunstenlassen entfernt.

Der Menschenharn ergab 0,0896 Grm. Cinchon. Die 0,3 Grm. Cinch. sulf. enthalten nach pag. 10 0,15046 Grm. rein. Cinch.

Der Hundeharn ergab 0,0708 Grm. 0,2 Grm. Cinch. sulf. enthalten nach pag. 10 nur 0,10701 Grm. reines, trockenes Cinchonin.

Der Katzenharn ergab 0,0314 Grm. Statt der 0,2 Grm. sind 0,16701 in Rechnung zu bringen.

Wenn der Amylalcohol beim dreimaligen Ausschütteln auch einen beträchtlichen Antheil des fehlenden Cinchonins aufgenommen hatte, so war ein anderer Theil doch noch in Lösung verblieben. Dies bewies der Umstand, dass durch die alkalische Ausschüttelung mit Chloroform aus dem Menschenharn noch 0,0255 Grm. in Krystallen gewonnen wurde.

Der Hundeharn gab 0,0130 Grm. und der Katzenharn 0,027 Grm. in alkalischer Lösung an Chloroform ab. Dieser Versuch bestätigte Dragendorff's¹⁾ Angabe, dass Chloroform Cinchon. aus saurer Lösung nur unvollkommen aufnimmt und zur quantitativen Bestimmung unbrauchbar ist.

Die Versuche das Cinchonin durch Fällung mit Phosphormolybdänsäure oder Phosphorwolframsäure quantitativ zu bestimmen, hatten also nur sehr ungenügende Resultate. Die geringsten Verluste lieferte noch die alkalische Ausschüttelung mit Chloroform oder Amylalcohol. Der Billigkeit wegen wurde bei den meisten noch folgenden Versuchen Letzteres gewählt. Da der Amylalcohol aber auch Harnstoff aufnimmt, so wurde

1) Ermitt. d. Gifte, Petersburg 1868, pg. 224.

der Amylalcoholrückstand in angesäuertem Wasser gelöst und mit NH_3 gefällt.

Nur bei den Versuchen mit dem Hunde wurde die Fällung mit Phosphorwolframsäure gewählt und hier für je 1 CC. Waschwasser 0,0008517 Grm.¹⁾ zum Alkaloidrückstande hinzugefügt.

Bei den folgenden Versuchen, welche ich an mir anstellte, wurde neben den quantitativen Cinchoninbestimmungen zugleich der Einfluss des Cinchonins auf den Stoffwechsel beim Menschen berücksichtigt, und zwar wurden die Bestandtheile des Harns 4 Tage ohne Cinchoningebruch quantitativ bestimmt; alsdann nahm ich verschieden grosse Dosen Cinchonin und bestimmte dann wieder je 4 Tage die Harnbestandtheile. Die Tabelle I veranschaulicht die Resultate.

Meine Diät während dieser Versuche war die oben angegebene. Ich bemühte mich, sie möglichst gleichartig einzuhalten, ohne gerade Wägungen vorzunehmen. So entfernte ich z. B. alles Fett von dem Fleisch.

1) Das Mittel von 0,0008164 und 0,000887 Grm.

Tabelle I.

Tag.	Cinchon. in Grm.	Quant. in CC.	Sp. Gew.	Harnstoff in Grm.	Harnsr. in Grm.	Schwe- felsäure in Grm.	Phos- phorsr. in Grm.	Freie Säure in Grm.	Albumin in Grm.	Chloride. in Grm.	Gewonnenes Alkaloid in Grm.	Gesamt- Alkaloid in Grm.
I.		1100	1,011424	31,8385	0,2408	1,76	4,015	2,2	0,5643	9,96743		
II.		1150	1,016323	32,01675	0,2392	1,84	3,795	2,645	0,6915	9,201838		
III.		1140	1,018090	31,9599	0,25764	1,938	4,56	2,736	0,40339	11,583825		
IV.		1160	1,01425	31,2785	0,2456	1,862	4,214	2,673	1,3268	10,95642		
V.	0,5	950	1,014374	28,7490	0,190	1,8525	3,61	2,85	1,23025	10,829715	0,130398	
VI.		1450	1,01523	36,1340	0,0435	2,175	4,06	2,175	0,53214	13,56322	Giebt mit NH ₃ keinen Niedersch.	0,130398
VII.		1500	1,01122	35,3775	0,0420	2,35	4,2	2,46	0,88125	12,71505		
VIII.		1020	1,015886	33,1347	0,26312	2,142	4,284	2,754	0,3877	6,857358		
IX.	2. 0,5	1200	1,01134	27,222	0,084	1,88	3,3	2,280	1,248	7,71672	0,328	
X.		1400	1,010124	30,5270	0,124	1,72	3,18	2,1	0,8972	11,45816	0,16351	
XI.	= 1,0 G.	1460	1,0124	36,3832	0,29492	2,2192	4,16	3,066	0,83512	10,4263	0,1028	
XII.		940	1,01824	33,4640	0,4158	1,9425	3,384	2,2632	0,84365	8,63336	0,00824	
XIII.	1 u. 0,5	1600	1,00884	20,8	0,0864	1,60	2,88	1,440	0,2752	5,0088528	0,3975	
XIV.		2040	1,004702	28,560	0,0924	1,428	2,958	1,3056	0,527952	8,79448	0,15912	
XV.	= 1,5 G.	1100	1,01442	32,45	0,1456	1,834	3,52	1,87	0,6489	7,65432	0,10776	
XVI.		1420	1,01526	33,5423	0,2364	1,564	2,867	1,734	0,8352	8,56434	0,08521	

Zu dieser Tabelle habe ich hinzuzufügen die Temperaturmessung an den Tagen, wo ich 1 Grm. und wo ich 1,5 Grm. Cinch. sulf. genommen hatte.

IX. Tag 1 Grm. Cinch. sulf.

9¹/₄ Uhr. Temp. 37,2. P. 100. R. 28. 0,5 Grm. Cinch. sulf.

3¹/₄ 11 Uhr. Temp. 37,0. P. 108. R. 28. 0,5 Grm. Cinch. sulf.

12 Uhr Temp. 36,9. P. 130. R. 28. Kopfschmerzen durch Congestionen zum Kopfe; rauschähnlicher Zustand mit Ohrensausen, leichtem Flimmern und starkem Pulsiren der Art. tempor. sammt Herzklopfen (P. 130). Appetit verringert. Trockenheit der Mundhöhle.

3 Uhr Temp. 37,0. P. 92. R. 24. Kopfschmerzen fast aufgehört. Herzklopfen, Ohrensausen gänzlich aufgehört.

6 Uhr Temp. 37,1. P. 108. R. 24.

9 „ „ 37,2. „ 108. „ 26.

11 „ „ 37,2. „ 108. „ 28.

XII. Tag 1,5 Grm. Cinch. sulf.

9 Uhr T. 37,1. P. 98. R. 26. 1¹/₂ 11 Uhr gefrühstückt.

3¹/₄ 11 Uhr Temp. 37,2. P. 98. R. 26. 1 Grm. Cinch. sulf.

1¹/₂ 12 „ „ 36,9. „ 110. „ 28.

1 „ „ 36,8. „ 118. — Druck in der Magengegend. Die Symptome vom IX Tage vermehrt, so dass ich anfangs nur mit Mühe der gewohnten Beschäftigung nachgehen kann, später sie ganz lassen muss. Der Appetit gänzlich aufgehoben, so dass ich nur sehr mit Zwang die gewöhnliche Portion speisen kann. Leichtes Zittern der Hände.

3 Uhr Temp. 36,8. P. 126.

5 „ „ 36,9. „ 120. Die erwähnten Symptome fast aufgehört. 0,5 Grm. Cinch. sulf.

6 Uhr Temp. 36,8. P. 124. Der Zustand von 1 Uhr in geringerem Grade. Dabei eine auffallende Trockenheit des Mundes. Das Schlucken entschieden erschwert.

8 Uhr Temp. 36,8. P. 126.

11 „ „ 37,0. „ 124.

Am folgenden Tage ist die Temp. und das Allgemeinbefinden normal.

Mag nun die quantitative Bestimmung des excernirten Alkaloids an mancherlei Mängeln leiden, soviel steht doch fest, dass während des Durchganges durch den Körper ein Theil desselben verändert und dem Nachweis entzogen worden.

Dafür, dass das Excernirte wirklich alkaloidisch war, sind bereits Beweise bei verschiedenen Versuchen beigebracht. Es fehlte aber noch der Beweis dafür, dass dieses excernirte Alkaloid nun auch wirklich noch Cinchonin sei. Die Frage, ob nicht auch dieser Rest des Alkaloids ein Zersetzungsprodukt des Cinch. darstelle, lag um so näher, als gerade für das Chinin eine während des Durchganges durch den Körper erfolgende Zersetzung von Kerner dargethan worden. Die Reactionen mit dem bei vorigem Versuche gewonnenen Alkaloiden ergaben folgende Resultate:

Der Tag V.: Das Alkaloid löst sich in Wasser ohne Säurezusatz soweit, dass Pikrinsäure, Jodwismuth und Jod einen sehr starken Niederschlag geben.

Der Tag IX.: Das Alkaloid löst sich in Wasser. Die wässrige Lösung giebt beim Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure einen Niederschlag, der sich nur sehr schwer beim Zusatz von mehr verdünnter Schwefelsäure löst. Die wässrige Lösung schmeckt nicht bitter. Sie giebt mit Pikrinsäure einen schwachen, mit Jodwismuth, Mayer's Reagens, Jod einen sehr starken Niederschlag.

Die saure Lösung giebt mit Pikrinsäure einen sehr starken, mit Platinchlorid einen schwachen Niederschlag.

Die Reactionen der übrigen Tage gaben ein ganz übereinstimmendes Resultat. Das gewonnene Alkaloid löste sich stets in reinem Wasser, die Lösung schmeckte nie bitter; die wässrige Lösung gab immer mit Schwefelsäure einen schwerlöslichen Niederschlag. Der Niederschlag mit den Gruppenreagentien war in der wässrigen Lösung immer schwächer als in der sauren.

Beim Chinin war es nicht unwahrscheinlich, dass das im Körper entstandene Zersetzungsprodukt identisch mit dem von Kerner durch Einwirkung von Kaliumhypermanganat auf Chinin dargestellten Hydroxylchinin. Die Zersetzungsprodukte, welche Cinchonin mit letztgenanntem Oxydationsmittel giebt, sind von Caventou und Willm untersucht worden ¹⁾. Sie erhielten das Hydrocinchonin, das Cinchotenin und die Carboxycinchoninsäure. Indessen stimmen die von ihnen angegebenen Eigenschaften dieser drei Körper nicht mit denen überein, die der von mir gewonnene zeigt.

Anfügen will ich einen Versuch, wo ich den Harn (30 CC.) eine halbe Stunde nach Einnahme von 0,5 Grm. Cinch. untersuchte. An reines Wasser wurde von dem hier ausgeschütteltem Alkaloide nichts auf die Gruppenreagentien wirkendes abgegeben. Die saure Lösung gab mit Pikrinsäure eine allmählich bildende Trübung, Mayers Reagens und Jodwismuth ergaben deutlichere Trübungen. Zu berücksichtigen ist hierbei, dass jede Reaction nur mit dem fünften Theile der gewonnenen Menge angestellt ist. Möglich wäre es, dass in dieser ersten Zeit unverändertes Cinchonin in den Harn übergang.

Die folgenden Versuche hatten einen dreifachen Zweck. Erstens sollte bestimmt werden ob es durch die fortgesetzte Darreichung des Cinchonins möglich sei die Verminderung der Stickstoffausscheidung wie sie die Tabelle I zeigt constant auf dieser Höhe zu erhalten. Zweitens sollte der Einfluss des Cinchonins auf die Harnstoffausscheidung in den verschiedenen Zeiträumen nach seiner Darreichung bestimmt werden. Drittens sollte die Quantität des ausgeschiedenen Cinchonins in den verschiedenen Zeiträumen dargethan werden. Zu diesem Zwecke nahm ich in vier auf einanderfolgenden Tagen täglich 0,5 Grm. Cinchonin, sammelte den Harn eines Zeitraums von 6 Stunden, und bestimmte den Harnstoff und das Cinchonin in demselben.

1) Compt. rend. T. 69, p. 284.

Ich musste mich mit der Bestimmung des Harnstoffs begnügen, um möglichst viel Harn zur Bestimmung des Alkaloids zu haben; glaube indessen schon durch den vorigen Versuch bewiesen zu haben, dass die Bestimmung der Harnsäure und anderer Harnbestandtheile von untergeordneter Bedeutung gewesen wäre.

Tabelle II.

Tage.	Zeitraum in Stunden.	Quantität in CC.	Gesamt- Quantität in CC.	Sp. Gew.	Harnstoff in Grm.	Gesamt- Harnstoff in Grm.	Alkaloid in Grm.	Gesamt- Alkaloid in Grm.
I. 0,5 Grm.	1—6	230	900	1,01345	6,9	29,01	0,0632	0,2016
	6—12							
	12—18	670		1,01265	22,11		0,1384	
	18—24							
II. 0,5 Grm.	1—6	120	1355	1,01249	4,38	26,11	0,10041	0,24441
	6—12	370		1,018062	10,36		0,0828	
	12—18	480		1,004508	6,24		0,0452	
	18—24	385		1,0132	5,13		0,016	
III. 0,5 Grm.	1—6	250	930	1,015440	7,125	28,515	0,04975	0,159
	6—12	260		1,01685	8,32		0,026	
	12—18	255		1,01945	7,75		0,04625	
	18—24	165		1,022502	5,775		0,037	
IV. 0,5 Grm.	1—6	220	1115	1,0196	6,15	29,108	0,0924	0,24983
	6—12	240		1,01109	7,704		0,0732	
	12—18	410		1,0132	8,61		0,06991	
	18—24	245		1,01958	6,644		0,01432	
V.	1—6	250	1310	1,01710	7,625	43,671(?)		
	6—12	340		1,021684	11,94			
	12—18	490		1,01728	14,308			
	18—24	230		1,02244	9,798			
VI.	1—6	220	1185	1,0154	7,15	37,345		
	6—12	410		1,0222	14,45			
	12—18	205		1,01557	5,2			
	18—24	350		1,01796	10,85			
VII.	1—6	260	1085	1,01328	7,54	37,2025		
	6—12	285		1,0226	13,4425			
	12—18	300		1,01758	3,50			
	18—24	240		1,0146	9,72			
VIII.	1—6	240	1005	1,01248	7,65	39,8		
	6—12	210		1,0178	8,35			
	12—18	450		1,01453	14,26			
	18—24	105		1,02134	9,54			

Da ich, wie oben erwähnt, meine Nahrung nicht täglich wog, sie auch nicht auf den Stickstoffgehalt geprüft hatte so bleibt der Einwand offen, dass an den Tagen wo der Harn eine verminderte Stickstoffausscheidung zeigte, dies nicht durch das Cinchonin bedingt sei, sondern nur durch eine verminderte Stickstoffaufnahme. Deshalb stellte ich einen Versuch an einem grossen Hunde an. Derselbe erhielt täglich 400 Grm. Fleisch möglichst sorgfältig von Fett gereinigt und 1200 CC. Milch. Ferner war der Hund dressirt, den Harn zur bestimmten Zeit (9 Uhr Morgens und 8 Uhr Abends) in ein untergehaltenes Gefäss zu deponiren, so das hiebei keine Verluste stattfanden sondern der Harn immer vollständig aufgefangen werden konnte¹⁾. — Der Hund wog 16 Kilogramm, erhielt an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 1 Grm. Cinchonin (6,3 Milligr. auf 1 Kilogr.). Vorher war der Harn 3 Tage analysirt worden, und nach dem Cinchoningebrauch wurde die Harnstoffmenge an drei weiteren Tagen noch bestimmt. Gefüttert wurde der Hund 9 Uhr Morgens und 8 Uhr Abends mit gleichen Portionen Fleisch und Milch. Das Cinchonin erhielt er gleich nach dem Futter in einer Gallertkapsel und in Fleisch gehüllt. Die beiden Harnportionen wurden gesondert analysirt. Der Morgenharn eines jeden Tages wurde natürlich beim Vorhergehenden, als dahin gehörig, in Rechnung gebracht. Der Hund hatte einen Tag vor Beginn der Untersuchungen bereits die erwähnte Nahrung erhalten.

1) Voit. Zeitschrift für Biologie, Bd. I, pag. 109.

Tabelle III.

Tage.	Zeit.	Menge in CC.	Gesamt- Menge.	Sp. Gew.	Harnstoff in Grm.	Gesamt- Harnstoff in Grm.	Harnsäure in Grm.	Gesamt- Harnsäure in Grm.	Chloride in Grm.	Gesamt- Chloride in Grm.	Schwefel- in Grm.	Gesamt- Schwefel- in Grm.	Phosphors. in Grm.	Gesamt- Phosphors. in Grm.	Acidit.	Gesamte freie Säure in Grm. 1)
I.	Morg. Abend	540 385	925	1,084 1,0263	23,86 26,09	49,95	0,0755 0,1512	0,2267	1,2323 1,60999	2,8423	1,34 1,188	2,428	1,5912 1,3448	2,9361	0,544 0,691	1,235
II.	Morg. Abend	540 550	1090	1,01642 1,0198	26,95 22,38	49,33	0,0946 1,4743	1,5689	1,9934 1,2645	3,258	0,924 0,992	1,916	1,0601 1,3457	2,4058	0,224 0,358	0,582
III.	Morg. Abend	250 620	870	1,01711 1,016	28,0625 29,55	57,6125	0,432 0,315	0,747	1,452 1,5433	2,995	0,77 1,32	2,09	1,0972 1,3062	2,4035	0,064 0,55	0,614
IV. 1,0 Grm.	Morg. Abend	360 550	910	1,0202 1,022	21,35 28,7	50,05	0,32 0,175	0,495	1,1547 1,642	2,7967	0,64 0,84	1,48	1,064 0,9642	2,0282	0,144 0,294	0,438
V. 1,0 Grm.	Morg. Abend	400 580	980	1,0206 1,01991	21,525 26,6	48,125	0,1575 0,25	0,4075	0,9418 2,3676	3,3094	0,9 1,6	2,05	1,539 2,366	3,905	0,324 0,42	0,744
VI. 1,0 Grm.	Morg. Abend	450 500	950	1,01948 1,01935	18,9 29,1	48,0	0,139 0,1144	0,2534	1,7538 2,0267	3,7805	1,1 1,386	2,486	1,613 2,074	3,687	0,16 0,396	0,556

1) Hier und bei Tab. I. nach der Neubauer'schen Formel berechnet.

Das Alkaloid das hier gewonnen wurde betrug im Ganzen 0,6808 Grm.; und erhalten hatte das Thier 3,0 Grm. Cinch. sulf. die nach Abzug der 3,62 % für den Wasser- und 11,52 % für den Schwefelsäuregehalt 2,585 Grm. gaben. Da nur 0,6808 Grm. gewonnen sind, so ist das ein Verlust von 1,9042 Grm. oder 73,6%. Nach pag. 58 u. 59 ist bei der Fällung mit Phosphorwolframsäure für je 1 CC. Filtrat und Waschwasser eine durchschnittliche Correctur von 0,0007672 Grm. in Rechnung zu bringen. Für 580 CC. Filtrat und Waschwasser wären es 0,442976 Grm. diese zu den gewonnenen 0,6808 Grm addirt geben 1,123776 Grm. Dann wäre der Verlust nur 1,461214 Grm. oder 56,5 %.

Vor 2 Jahren machte Malinin ¹⁾ eine kurze Mittheilung über den Einfluss der Galle auf die Chininsalze. Da die Galle mit den Chininsalzen schwerlösliche Verbindungen eingehe, so gelangt Malinin zu dem Schlusse, das Chinin werde nur im Magen resorbirt, was aber davon in die Därme übergehe, gehe verloren. Die Wichtigkeit dieser Angabe für den Praktiker ist einleuchtend. Von Interesse musste es daher sein, zu erfahren, wie sich das Cinchonin in dieser Beziehung verhält. Zur Ermittelung dessen machte ich folgende Versuche:

Ich löste 0,3 Grm. Cinch. sulf. in 50 CC. angesäuerten Wassers und 2 Grm. glykocolsr. Natr. in 40 CC. Wasser. Beim Hinzusetzen der Natronlösung zur Cinchoninlösung bildete sich sofort ein weisser Niederschlag. Nachdem die Natronlösung bis in Ueberschuss zugesetzt war, und der Niederschlag sich abgesetzt hatte, filtrirte ich die Flüssigkeit. Der Niederschlag wog 0,1496 grm. Zugleich hatte sich am Boden des Becherglases eine harzige Masse gebildet, die in Wasser unlöslich, in Alcohol aber sehr leicht löslich war. Die alcoholische Lösung verdunstet, ergab einen Rückstand von 0,0206 Grm. Im Ganzen betrug also der Niederschlag 0,1702 Grm. Ein zweiter

Versuch mit ganz gleichen Lösungen angestellt, ergab 0,1476 Grm. Niederschlag und 0,03 Grm harziger, in Alcohol leicht löslicher Masse, zusammen also 0,1776 Grm. Demnach musste also ein Theil der entstandenen Verbindung gelöst im Filtrat zurückgeblieben sein. Beim Versuch I. betrug das Filtrat 76 CC. und das Waschwasser 15 CC.

Aus diesen 91 CC. Filtrat und Waschwasser wurden durch eine alcalische Benzinausschüttelung bei c. 36° C. 0,025 Grm. Cinchonin gewonnen. Gelöst war also in je 1 CC. eine Verbindung, die 0,000285 Grm. Cinch. entspricht.

Um 0,3 Grm. Cinch. sulf. oder 0,25046 Grm. Cinch. zu fällen, waren 1,3 glykocolsr. Natr. (26 CC. einer Lösung von 1:20) nöthig. Da das glykocolsr. Natron 92,78 % Glykocolsäure enthält, so hatten sich 1,19945 Grm. Glykocolsäure mit 0,25046 Grm. Cinchon. oder 1 Grm. Glykocolsäure mit 0,271 Grm. Cinchonin verbunden. Je 1 CC. des Filtrats und Waschwassers enthielt gelöst nach oben eine Verbindung die 0,000284 Grm. Cinchonin entspricht, das wäre also 0,001336 Grm. glykocolsaures Cinchonin.

Die Versuche zeigten, dass allerdings die Galle mit dem Cinchonin Verbindungen eingehe, aber keine sehr schwer lösliche. Damit wurde es schon unwahrscheinlich, dass nur der Magen das Cinchonin resorbire. Gewissheit darüber konnten nur directe Versuche an Thieren geben. Ich öffnete daher einer Katze von c. 2 Kilogr. den Unterleib in der Linea alba, unterband den Magen unterhalb des Pylorus und injicirte in den Dünndarm 0,1 Grm. Cinchonin sulf. in Lösung 1:150. Die Katze war vor c. 2 1/3 Stunden gefüttert, so dass also die Verdauung im Gange sein musste und ich auf einen Abfluss der Galle aus der Gallenblase in den Darm rechnen konnte. 2 1/2 Stunden nach der Injection tödtete ich die Katze. Da ich keinen Harn zur Untersuchung erhielt, so musste ich mich auf die Untersuchung des Blutes sammt Herz und Lungen beschränken. Diese wurden nach der Methode, die bei dem qualitativen Nachweis

1) Medic. Centralbl. 1868. Nr. 24. pag. 370.

angegeben ist, behandelt, und zwar alkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand, in verdünnter Schwefelsäure gelöst, ergab mit Kalwismuthjodid, Mayer's Reagens und Pikrinsäure einen reichlichen Niederschlag. Bemerken will ich, dass beim Bearbeiten des Blutes mir die grössere Hälfte verloren ging. Die Resorption des Dünndarms war also festgestellt, der zweite Versuch sollte über die Resorption des Dickdarms Gewissheit geben.

Einer Katze von c. 3 Kilogr. unterband ich den Darm 3 Zoll oberhalb des Colons und applicirte ein Klysma von 15 CC. Cinchoninlösung (0,1 Grm.). Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden wurde sie getödtet und das Blut sammt Herz und Lungen wie oben behandelt. Der Chloroformrückstand, in verdünnter Schwefelsäure gelöst, gab mit Phosphormolybdänsäure, Mayer's Reagens und Pikrinsäure einen deutlichen Niederschlag, die Reaction war hier jedenfalls schwächer als beim Versuch I.

Jetzt will ich einige Versuche folgen lassen, die den Zweck hatten das Cinchonin im Schweisse und Speichel nachzuweisen. Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass normaler Schweiss und Speichel die Alkaloidreaction nicht giebt, sammelte ich den Schweiss (durch Bedecken des Körpers mit Filtrirpapier) und Speichel an den Tagen wo ich 0,5 Grm., 1 Grm. und 1,5 Grm. Cinchon. sulf. genommen hatte. Der Schweiss und Speichel wurden behandelt nach der Methode des qualitativen Nachweises. Im Rückstande des Schweisses gelang es mir nie auch nur eine Spur eines Alkaloids nachzuweisen. Wie bei meinem diätetischen Verhalten erwähnt worden ist rauchte ich an den Tagen, wo ich den Speichel sammelte, nicht, weil derselbe Nicotin beim Rauchen enthält. Folgende Versuche beweisen das. Nachdem ich zum Kaffee eine Cigarre geraucht hatte, liess ich eine halbe Stunde verstreichen, und sammelte alsdann im Verlauf einiger Stunden c. 35 CC. Speichel; dieser wurde genau nach der Methode die Prof. Dragendorff und Dr.

Zalewsky¹⁾ für die Untersuchung auf Nicotin angegeben, bearbeitet. Das Resultat war:

Der Rückstand auf dem Uhrgläschen zeigte unverkennbar den Nicotingeruch, und in verdünnter Schwefelsäure gelöst ergab er mit Jod und mit Jodwismuth eine starke, mit Mayer's Reagens eine schwache, mit Platinchlorid keine Reaction.

Ein zweiter Versuch bei dem ich nach dem Rauchen die Lippen und die Mundhöhle mit einer Lösung von Kalihypermanganat ausspülte ergab dieselben Resultate.

Der Rückstand des Speichels (c. 35 CC.) gab den 1. Tag (0,5 Grm.) mit Jod und Kalwismuthjod. nur spurenhafte Reaction. Das zweite Mal (1 Grm.) mit Kalwismuthjod. und Mayer's Reagens deutliche und mit Pikrinsäure eine schwache Reaction. Das dritte Mal (1,5 Grm.) mit Jod, Kalwismuthjod. und Mayer's Reagens eine starke und mit Pikrinsäure eine schwache Reaction.

Um die Widerstandsfähigkeit des Cinchonins gegen die Fäulniss kennen zu lernen löste ich in je 100 CC. Blut 0,01, 0,02, 0,04 und 0,1 Grm. Cinchon. sulf. und überliess das Blut 1 Monat der Fäulniss. Alsdann verarbeitete ich das Blut nach der qualitativen Methode, so dass ich alc. mit Amylalcohol ausschüttelte.

Von der Lösung mit 0,01 Grm. gewann ich 0,0055 Grm.

"	"	"	"	0,02	"	"	"	0,0075	"
"	"	"	"	0,04	"	"	"	0,009	"
"	"	"	"	0,1	"	"	"	0,01	"

Die beiden letzten Präparate zeigten das Alkaloid in Krystallen.

Schliesslich sollen 3 Versuche folgen die „die Vertheilung des Cinchonins in den Organen“ darthun. Das Verfahren war genau das von Dragendorff²⁾ angegebene und wurde

1, Zalewsky. Unters. über d. Coniin. Inaug.-Diss. Dorpat 1869. p. 45.

2) Ermittl. v. Gift. Petersb., 1868, pag. 231.

weiter die saure Ausschüttelung mit Amylalkohol, die alkalische mit Chloroform gemacht.

Versuch IX.

Katze 2340 Grm. Nachdem die Katze vor 1½ Std. gefüttert ist erhält sie in Lösung (1 : 100) 0,25 Grm. Cinch. sulf. Schon nach 35 Minuten trat ein Krampfanfall ein, dem dann bald wieder ein Anfall folgte der c. 80 Secunden dauerte.

Sonst bietet die Katze ganz das schon früher geschilderte Bild.

6 Stunden nach Eingabe des Cinchonins wird die Katze getötet durch Eröffnung der Jugularvene.

Verarbeitet wurde: 1) Herz, Lungen, Blut. 2) Gehirn. 3) Magen. 4) Darm I. (d. h. oberer Theil des Dünndarms). 5) Darm II (d. h. unterer Theil des Dünndarms). 6) Dickdarm. 7) Leber. 8) Gallenblase mit 3ß Galle. 9) Nieren, Blase, Harn. 10) Milz.

Das Resultat war:

Blut etc. gab mit Jod, Kalwismuthjd. und Pikrinsäure einen sehr starken Niederschlag.

Gehirn: ebenso.

Magen: Pikrinsäure gab eine sehr starke, Platinchlorid eine deutliche Reaction.

Darm I: Jod wirkte deutlich. Mayers Reagens und Kalwismuthjd. eine schwache Trübung.

Darm II: Jod deutlich; Mayers Reagens erkennbar; Kalwismuthjd. wirkte nicht.

Dickdarm: Jod und Kalwismuthjd. wirkten deutlich.

Leber: Jod, Kalwismuthjd. und Mayers Reagens wirkten deutlich.

Gallenblase und Galle: Jodwismth und Phosphormolybdänsäure wirkten deutlich. Pikrinsäure schwach aber erkennbar.

Harn etc.: Jod wirkt sehr stark, Pikrinsäure deutlich, Goldchlorid erkennbar.

Milz: Pikrinsäure und Kalwismuthjd. deutlich. Goldchlorid erkennbar.

Eine halbe Stunde schon nach dem Tode war eine starke Todtenstarre eingetreten, die bis zum andern Morgen brettartige Härte erreichte. Sonst nur geringe Hyperämie des Magens.

Versuch X.

Katze 2100 Grm. Eine halbe Stunde nach der Fütterung erhält die Katze 0,25 Grm. Cinch. sulf. in Lösung (1 : 100) (119 Milligr. auf 1 Kilogr.).

Nach einer halben Stunde wiederholtes Erbrechen. Die physiologische Wirkung zeigte sich in mehreren Krampfanfällen, darunter ein Anfall der 75 Secunden dauert. Fünfzig Minuten nach der Eingabe wird die Jugularvene geöffnet.

Die Section ergiebt eine Hyperämie des Magens und eine brettartige Todtenstarre. Verarbeitet wurden: 1) das Erbrochene, 2) Herz, Lungen, Blut, 3) Gehirn, 4) Magen, 5) Darm I, 6) Darm II, 7) Dickdarm, 8) Leber, 9) Milz, 10) Blase, Harn, Nieren, 11) Glaskörper sammt Humor aquaeus, 12) Gallenblase und 3j Galle, 13) Muskeln.

Das Resultat war:

Der Chloroformrückstand des Erbrochenen auf 3 Uhrgläsern verdampft, zeigte auf allen dreien sehr schöne Krystalle, wog 0,0254 Grm.

Pikrinsäure, Platinchlorid und Goldchlorid erwiesen ihn als Alkaloid.

Blut: Krystalle. Pikrinsr. sehr starke Platinchlorid deutliche R.

Gehirn: Kalwismuthjd., Jod und Pikrinsäure sehr starke R.

Magen: Sehr schöne Krystalle 0,0319 Grm. Pikrinsäure, Gold und Platinchlorid reagierten stark.

Darm I und Darm II: Kalwismuthjd. u. Pikrinsr. deutlich.

Dickdarm: Pikrinsäure deutlich. Platinchlorid nicht erkennbar.

Leber: Pikrinsäure wirkte deutlich. Platinchlorid gab nur eine schwache Trübung.

Milz: Jodwismuth gab einen reichlichen Niederschlag. Pikrinsäure eine Trübung.

Blase, Harn etc.: Pikrinsäure und Jodwismuth wirkten sehr deutlich.

Gallenblase: Jod und Jodwismuth sehr deutlich. Pikrinsäure schwach.

Glaskörper etc.: Jod und Jodwismuth sehr deutlich. Pikrinsäure eine Trübung.

Muskeln: Jod und Pikrinsäure deutlich.

Versuch XI.

Katze 1600 Grm. Nachdem die Katze einen halben Tag gehungert hat, erhält sie 0,2 Grm. Cinch. sulf. in Lösung (1:100) (125 Milligr. auf 1 Kilogr.). Schon nach 15 Minuten trat Erbrechen ein. Wenn sich auch sonst die oft erwähnten Zeichen der Cinchonin-Vergiftung zeigten, so kam es doch hier nicht zu Convulsionen.

Getödtet wurde das Thier nach 24 St. Auch hier trat bereits nach einer halben Stunde die Todtenstarre ein, und erreichte dieselbe Höhe, wie in den frühern Fällen.

Die Resultate waren:

Das Erbrochene gab mit Pikrinsäure und Mayer's Reagens nur schwache Reactionen.

Blut, Herz und Lungen gaben mit Pikrinsäure eine Spur von Reaction, mit Kalwsmthjd. eine erkennbare.

Gehirn: Kalwsmthjd. sehr deutlich. Pikrinsäure deutlich.

Magen: Pikrinsäure eine Trübung. Kalwsmthjd. reichlich.

Darm I: Pikrinsr. deutlich. Kalwsmthjd. viel.

Darm II: Pikrinsr. deutlich. Platinchlorid nichts.

Dickdarm: Pikrinsr. wirkte nicht. Kalwsmthjd. schwach.

Leber: ebenso.

Gallenblase: Jod und Kalwsmthjd. wirkten nicht.

Milz: Kalwsmthjd. wirkte nicht. Jod nur spurenhaf.

Harn, Blase, Niere: Pikrinsäure sehr stark. Platinchlorid nichts.

Glaskörper und Hum. aq.: Pikrinsäure und Kaliumwismuthjd. sehr deutlich. Platinchlorid nichts.

Muskeln: Pikrinsäure erkennbar. Kalwsmthjd. schwach.

Da der Glaskörper mit dem Humor aquaeus immer so starke und die Muskeln deutliche Reactionen gegeben hatten, so wurde untersucht, ob die genannten Substanzen noch unbekannte Körper enthielten, die durch meine Lösungsmittel gewonnen und durch die Alkaloidreagentien nachgewiesen würden. Obschon die 4fache Quantität des Glaskörpers und die doppelte an Muskelfleisch verarbeitet wurde, so war das Resultat doch ein negatives.

Leidet die Methode wegen der sauren Ausschüttelung mit Amylalkohol auch an einem Mangel, so waren die Resultate doch der Art, dass weitere Versuche überflüssig erschienen.

Die von mir gewonnenen Resultate lassen sich in Kürze dahin zusammenfassen:

Das Cinchonin übt schon in verhältnissmässig kleiner Dosis (8 Milligr. auf 1 Kilogr. beim Menschen) eine temperaturherabsetzende Wirkung, die der des Chinins nicht nachsteht. Grössere Dosen (25 Milligr. auf 1 Kilogr. beim Menschen und 110 Milligr. auf 1 Kilogr. bei Hunden und Katzen) setzen die Temperatur bis 0,7°, resp. 2°, herab. Solche Dosen sind leider practisch nicht zu verwerthen, weil bei ihnen die physiologische Wirkung des Cinchonins bereits zu sehr in den Vordergrund tritt. Aus diesem Grunde muss eine Dosis von c. 8 Milligr. auf 1 Kilogr. als die Maximaldosis angesehen werden, die man verabreichen dürfte. Nicht zu übersehen ist aber, dass selbst bei dieser Dosis schon eine Pulsbeschleunigung eintritt. Die physiologischen Wirkungen, die ich beobachtete, stimmen im

Wesentlichen mit den von Bernatzik¹⁾ und Noack²⁾ geschilderten überein. Nur fand ich nie an mir selbst bei grösseren Dosen eine vermehrte Speichelsecretion, sondern gerade eine unangenehme Trockenheit des Mundes und der Nasenhöhle, die einige Stunden dauerte. Bei Thieren ist jedenfalls vermehrte Speichelsecretion, auch wenn das Cinchonin durch die Schlundsonde eingeführt war, vorhanden, wenigstens bei den grossen Dosen (110 Milligr. auf 1 Kilogr.), während bei Dosen bis zu 65 Milligr. auf 1 Kilogr. ebenfalls bei Thieren eine Trockenheit der Mund- und Nasenhöhle sich einstellt, denn darauf lässt das fortwährende Belecken der Schnauze schliessen. Eine weitere Differenz zwischen Bernatzik's und meinen Beobachtungen bildet die Dosis, nach welcher wir die gleichen Erscheinungen eintreten sahen. Bernatzik fand bei einer Dosis von 50 Milligr. reinen Cinchonins auf 1 Kilogr. keinerlei Erscheinungen, während ich bei 57 Milligr. rein. Cinch. (= c. 65 Milligr. Cinch. sulf.) Erscheinungen eintreten sah, die an Heftigkeit kaum denen nachstanden, die Bernatzik erst bei einer Dosis von 122–150 Milligr. auf rein. Cinchon. 1 Kilogr. schildert. Die Wirkungen, die ich bei 97 Milligr. reinen Cinchon. auf 1 Kilogr. (= c. 110 Milligr. Cinch. sulf.) sah, übertreffen jene von 150 Milligr. bei Bernatzik. Bernatzik wandte das Cinchonin subcutan an. Sollte hierin vielleicht der Grund der Differenz liegen? Ferner finde ich bei Bernatzik nicht angeführt die Erschwerung des Schlingens, die ich erst bei Thieren zu beobachten glaubte, dann an mir selbst constatiren konnte.

Den Grund der temperaturherabsetzenden Wirkung des Cinchonins haben wir in dem verminderten Stoffwechsel zu suchen. Diese Verminderung zeigt sich in der weit geringern Quantität des ausgeschiedenen Harnstoffs wie sie selbst

1) Wiener Medic. Wochenschr. 1867. Nr. 104, pag. 1649.

2) Citirt nach A. und Th. Husem. a. a. O. pag. 338.

durch das Chinin nicht bewirkt wird¹⁾. Dieser Umstand sollte auffordern zu erneuerten Versuchen bei fieberhaften Kranken, und ich glaube nicht, dass man die von Daniell²⁾ beobachteten bedenklichen Hirnaffectionen eintreten sehen wird, wenn man nur die angegebene Dosis nicht übersteigt. Für die Anwendung des Cinchonins spricht auch der Umstand seines leichten Resorbirtwerden. Nicht allein dass es vom Magen — sowohl dem gefüllten als auch dem leeren — resorbirt wird, sondern wie die Versuche pag. 50 beweisen, wird es auch vom Dünndarm und Dickdarm resorbirt. Die Resorption erfolgt verhältnissmässig rasch, denn schon nach einer halben Stunde (p. 44) lässt es sich im Harn nachweisen; in derselben Zeit entfaltet es auch bereits im hohen Grade seine therapeutische und physiologische Wirkung. Die Schnelligkeit der Resorption sowohl als die Intensität der Wirkung wird beeinflusst durch die Art der Darreichung. Wie Versuch II und III zeigen bewirkt eine Dosis in Lösung gereicht nach c. eine Stunde dasselbe was die gleiche Dosis in Pulverform und Gallertkapsel gereicht erst nach 5 Stunden erzielt. Für die Resorption des Cinchonins ist ein katarrhalischer Zustand der Verdauungsorgane durchaus kein Hinderniss, auch wird der Katarrh durch das Mittel nicht verschlimmert (Versuch II). Vor seiner Ausscheidung aus dem Körper erleidet das Cinchonin eine Zersetzung pg. 43 u. 44, wenn gleich nach pag. 44 unzersetztes Cinchonin in der ersten Zeit vielleicht ausgeschieden werden mag. Da das von mir gewonnene Alkaloid sich in Wasser löste und keinen bitteren Geschmack zeigte, so kann es eben nicht Cinchonin sein. Welche Zersetzungsproducte sich bilden kann ich nach meinen Versuchen nicht bestimmen. Jedoch ist es unwahrscheinlich dass das Cinchonin dem Chinin analoge Zersetzungsproducte bilde. Schon pag. 44 ist darauf hingewiesen das Kerner³⁾ es

1) Vergleiche Kerner. Pflüg. Arch. III. Jhrg. II Hest. pg. 107.

2) Pharm. Journ. Trans. V, 514. 1864 citirt nach Hus. a. a. O.

3) Pflüger's Archiv. III. Jahrg. II. Hest. pg. 115 u. f.

wahrscheinlich fand, dass das im Körper entstehende Zersetzungsproduct des Chinins identisch sei mit dem Hydroxylchinin, das er durch Einwirkung von Kaliumhyperpermanganat erhielt. — Die Zersetzungsproducte des Cinchonins bei Einwirkung dieses Oxydationsmittels, das Hydrocinchonin, das Cinchotenin und die Carboxycinchoninsäure stimmen in ihren Eigenschaften nicht überein mit dem von mir gewonnenen Alkaloid. Wie erwähnt, beginnt die Ausscheidung des Cinchonins nach einer halben Stunde und ist erst nach c. 142 Stunden vollendet, namentlich nach grössern Dosen (Versuch IV).

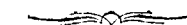
Beim Menschen geht die Ausscheidung rascher vor sich als bei Thieren denn nach kleinen (0,5 Grm.) Dosen, die ich nahm, waren nach 17 Std. nur noch Spuren und nach 52 Std. gar nichts mehr nachweisbar. Nach grossen Dosen (1,5 Grm.) dagegen erfordert die völlige Ausscheidung c. 96 Stunden. Ferner scheint ein Wechsel in der Intensität der Ausscheidung stattzufinden; da einzelne spätere Harnquantitäten das Alkaloid reichlicher enthielten als andere frühere was sich nicht immer auf die geringere oder grössere Quantität des Harns zurückführen lässt.

Was die Menge des resorbirten Alkaloids anbetrifft, so war es mir nur möglich etwa die Hälfte wieder zu gewinnen (Tab. I). Ein Theil wird durch den Darm entleert, aber ein dritter Antheil wird nach der angewandten Methode nicht gewonnen. Das durch den Darm entleerte scheint entweder unzersetztes Cinchonin zu sein oder ein anderes Zersetzungsproduct, als das im Harn nachweisbare, da es mit Jodkalium eine stärkere Reaction gab. Die Ausscheidung durch den Darm lässt sich bei der Katze nach c. 6 Stunden constatiren, ist ebenfalls wechselnd und nach etwa 116 Stunden beendet. Im Versuche VII und VIII liess sich nur eine sehr geringe Quantität des Alkaloids in den Fäces nachweisen.

Ungefähr die Hälfte des Alkaloids lässt sich also aus dem Harn gewinnen. Davon wird wiederum die Hälfte in den ersten

24 Stunden ausgeschieden; von dem nachgebliebenen Theile etwa wieder die Hälfte in den zweiten 24 Stunden, ein Drittel endlich in den dritten 24 Stunden; später ist die Quantität nur sehr gering (Tab. I). Von dem Theile, welches in den ersten 24 Stunden ausgeschieden wird, kommt wiederum $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ auf die ersten 6 Stunden. Für die zweiten und dritten 6 Stunden scheint die Menge schwankend zu sein (Tab. II). Mit dieser Ausscheidung hält die Wirkung des Alkaloids gleichen Schritt, wir sehen sie stärker in den ersten 24 Stunden, nach welcher sie bald erlischt. In den ersten 24 Stunden sind es wiederum die ersten 6 Stunden, die sich durch die Intensität der Wirkung vor der übrigen Zeit auszeichnen.

Was endlich die Vertheilung des Alkaloids im Organismus betrifft, so ist dieselbe schnell eine allgemeine. Schon nach 50 Minuten lässt sich das Alkaloid in allen Organen nachweisen (pag. 52 u. f.). Namentlich reichlich tritt es im Gehirn, dann im Glaskörper und Hum. aq. auf, und scheint sich hier auch länger zu erhalten.



Berichtigung:

pag. 6. Citat 3 lies pag. 104 statt 204.
 „ 7. „ 1 „ „ 92 „ 192.

Thesen.

- 1) Das Chinin wird nicht allein vom Magen sondern vom ganzen tract. intest. resorbirt.
 - 2) Der Carbolsäure steht eine grosse Zukunft bevor.
 - 3) Fieberdiät soll keine Entziehungsdiät sein.
 - 4) Jedes Kirchspiel sollte verpflichtet sein, eine bestimmte Zahl Hebammen zu besolden resp. heranbilden zu lassen.
 - 5) Die „Schwindsucht“ würde oft vermieden durch sorgfältigere Behandlung eines ungefährlich scheinenden Bronchialcatarrhs.
 - 6) Der Gebrauch des Arg. nitrici in der gewöhnlichen Dosis bei der Gonorrh. ist gänzlich zu verwerfen.
 - 7) Uneheliche Geburt sollte kein Requisit des Kindsmordes sein.
- 